

4,5,6,7-TETRAHYDRO-THIENO[3,2-c]PYRIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND USE

Patent number: JP2001514631T

Also published as:

Publication date: 2001-09-11

 WO9840385 (A1)

Inventor:

 EP0973778 (A1)

Applicant:

Classification:

- International: A61K31/4365; A61K31/44; A61K31/47; C07D217/06; C07D401/06; C07D405/04; C07D405/06; C07D409/06; C07D495/04; A61K31/4353; A61K31/44; A61K31/47; C07D217/00; C07D401/00; C07D405/00; C07D409/00; C07D495/00; (IPC1-7): C07D217/06; A61K31/4365; A61K31/444; A61K31/472; A61K31/497; A61K31/5377; A61P3/08; A61P3/10; A61P43/00; C07D401/06; C07D405/04; C07D405/06; C07D409/06; C07D495/04

- european: A61K31/4365; A61K31/44; A61K31/47; C07D217/06; C07D401/06; C07D405/04; C07D405/06; C07D409/06; C07D495/04

Application number: JP19980539099T 19980306

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP2001514631T

Abstract of corresponding document: **WO9840385**

4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]pyridine derivative modulate the activity of molecules with glucose-6-phosphate recognition units, including glucose-6-phosphatases (G-6-Pases) in in vitro systems, microorganisms, eukaryotic cells, whole animals and human beings, and are useful in the treatment of diseases related to glucose metabolic pathways.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2001-514631

(P2001-514631A)

(43)公表日 平成13年9月11日(2001.9.11)

(51)Int.Cl.
C 07 D 217/06
A 61 K 31/4365
31/444
31/472
31/497

識別記号

F I
C 07 D 217/06
A 61 K 31/4365
31/444
31/472
31/497

テ-マコト*(参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 152 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平10-539099
(86) (22)出願日 平成10年3月6日(1998.3.6)
(85)翻訳文提出日 平成11年8月17日(1999.8.17)
(86)国際出願番号 PCT/DK98/00083
(87)国際公開番号 WO98/40385
(87)国際公開日 平成10年9月17日(1998.9.17)
(31)優先権主張番号 0249/97
(32)優先日 平成9年3月7日(1997.3.7)
(33)優先権主張国 デンマーク(DK)
(31)優先権主張番号 1365/97
(32)優先日 平成9年11月27日(1997.11.27)
(33)優先権主張国 デンマーク(DK)

(71)出願人 ノボ ノルディスク アクティーゼルスカ
ブル
デンマーク国、デーコー—2880 バグスバ
エルト ノボ アレ(番地なし)
(72)発明者 マドセン、ピーター
デンマーク国、デーコー—2880 バグスバ
エルト、ウルベビエルク 7
(72)発明者 ルントベック、ジェーン・マリー
デンマーク国、デーコー—2600 グロスト
ルップ、エバス・アレ 19
(74)代理人 弁理士 鈴江 武彦(外4名)

最終頁に続く

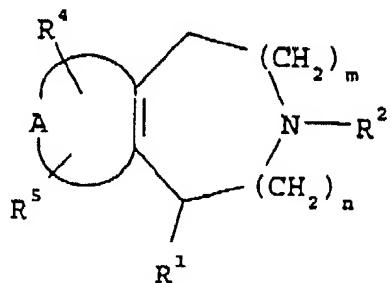
(54)【発明の名称】 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チエノ[3, 2-c]ビリジン誘導体類、それらの製造方法及び使用

(57)【要約】

4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チエノ[3, 2-c]ビリジン誘導体は、インビトロ系、微生物、真核細胞、動物個体及びヒトにおいて、グルコース-6-ホスファターゼ(G-6-Pases)を含むグルコース-6-リン酸認識ユニットを有する分子の活性を調節し、且つグルコース代謝経路に関する疾患の治療において有効である。

【特許請求の範囲】

1. 以下の一般式Iの化合物、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基を有するその塩、或いは何れかの光学異性体、又はラセミ混合物若しくは何れかの互変異形態を含む光学異性体の混合物：



[Aは、式Iの二重結合と共に、ベンゼン、チオフェン、フラン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、インドール、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール又はチアゾールからなる群より選択される環状系を形成し、

R¹は、任意に置換されたC₁₋₆アルキル又は任意に置換されたアリルであり

、

R²は、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたアラルキル、又はC₁₋₆OR³であり、

R³は、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたアラルキル、又は任意に置換されたアリルであり、

R⁴及びR⁵は、独立して、水素、ハロゲン、ペルハロメチル、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、任意に置換されたC₁₋₆アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、任意に置換されたモノー若しくは任意に置換されたジ-C₁₋₆アルキルアミノ、アシリルアミノ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルボキシ又はカルバモイルであり、

nは0、1又は2であり、且つ

mは、0、1又は2である]。

2. 請求項1に記載の化合物であって、Aがベンゼン又はチオフェンから選択さ

れる化合物。

3. 請求項1及び2の何れか1項に記載の化合物であって、R¹が任意に置換されたフェニルである化合物。

4. 請求項1から3の何れか1項に記載の化合物であって、R¹、R²、及びR³の各自が1以上の置換基で置換された化合物。

5. 請求項3又は4の何れか1項に記載の化合物であって、R¹の置換基が、ハロゲン、ペルハロメチル、ペルハロメトキシ、又はC₁₋₆アルコキシである化合物。

6. 請求項3又は4の何れか1項に記載の化合物であって、R¹の置換基が、水素、ハロゲン、ペルハロメチル、ペルハロメトキシ又はC₁₋₆アルコキシからなる群より選択される化合物。

7. 請求項5又は6の何れか1項に記載の化合物であって、R¹の置換基が、クロコ、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシからなる群より選択される化合物。

8. 請求項3に記載の化合物であって、R¹が、フェニル、4-クロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル及び4-トリフルオロメトキシフェニルからなる群より選択される化合物。

9. 請求項1から3の何れか1項に記載の化合物であって、R¹が2,3-ジヒドロベンゾフラン又は4-メトキシフェニルである化合物。

10. 請求項1から9の何れか1項に記載の化合物であって、R²がC₁OR³又は(CH₂)_q-アリルであり、且つqが0、1、2、3、4、5又は6である化合物。

11. 請求項10に記載の化合物であって、R³が、フェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル、又は4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニルからなる群より選択される化合物。

12. 請求項10に記載の化合物であって、R³が、4-メチルフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-トリフルオロメ

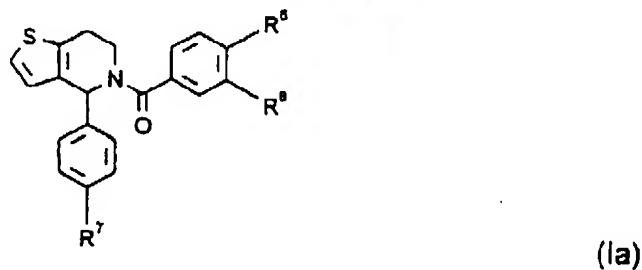
チルフェニル、ジメチルアミノフェニル、4-(2-カルボキシエテニル)フェニル、4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル、4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル、1H-インドール-5-イル、3-クロロ-4-メトキシフェニル、及び1H-ベンズイミダゾール-5-イルからなる群より選択される化合物。

13. 請求項1から12の何れか1項に記載の化合物であって、R⁴及びR⁵が、独立して、水素、塩素又はメトキシである化合物。

14. 請求項1から13の何れか1項に記載の化合物であって、nが0又は1であり、且つmが0又は1である化合物。

15. 請求項1から14の何れか1項に記載の化合物であって、nは0であり、且つmが又は1である化合物。

16. 請求項1に記載の化合物であって、且つ一般式Iaを有する化合物：

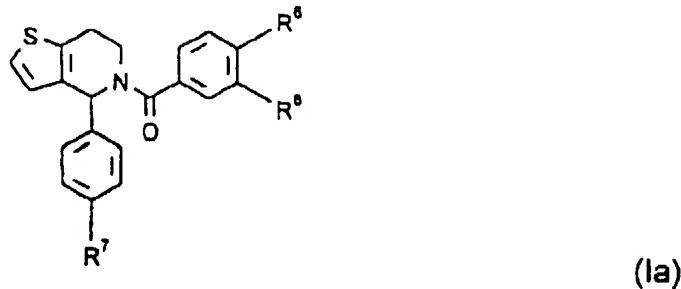


[ここで、R⁷は水素、ハロゲン、好ましくは塩素、メトキシ、ペルハロメトキシ、好ましくは、トリフルオロメトキシ、ペルハロメチル、好ましくはトリフルオロメチル、ジ低級アルキルアミノ、好ましくは、ジメチルアミノ、又はニトロであり、

且つR⁶及びR⁸は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、好ましくは塩素、臭素若しくはフッ素、メチル、tert-ブチル、フェニル、ジメチルアミノ、メトキシ、エトキシ、2-ジメチルアミノ-エトキシ、2-カルボキシエテニル、2-モルホリン-4-イルエトキシ、ペルハロメチル、好ましくは、トリフルオロメチル、ペルハロメトキシ、好ましくはトリフルオロメトキシ、カルボキシ、シアノ、メチルチオ、メチルスルホニル、アセタミド、ニトロ、

アセチル、アセトキシ、又はヒドロキシメチルである]。

17. 請求項1に記載の化合物であって、且つ一般式(Ia)を有する化合物



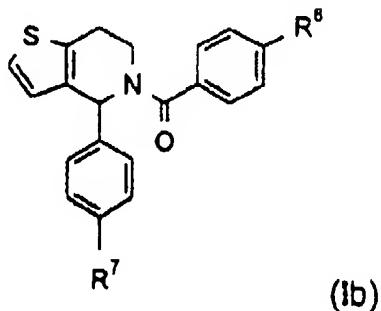
[ここで、R⁷はハロゲン、ペルハロメチル又はペルハロメトキシであり、且つ、R⁶及びR⁸は、独立して、水素、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル、トリフルオロメチル、ジメチルアミノ、2-カルボキシエテニル、2-ジメチルアミノエトキシ、又は2-モルホリン-4-イルエトキシである]。

18. 請求項16に記載の化合物であって、R⁷が塩素、メトキシ及びトリフルオロメチルからなる群より選択される化合物。

19. 請求項16又は17の何れかに記載の化合物であって、R⁷はトリフルオロメトキシである化合物。

20. 請求項17、18及び19の何れか1項に記載の化合物であって、R⁶及びR⁸は、独立して、水素、メトキシ、塩素、トリフルオロメチル、2-ジメチルアミノエトキシ、又は2-モルホリン-4-イルエトキシである化合物。

21. 請求項1に記載の化合物であって、且つ一般式(Ib)を有する化合物：



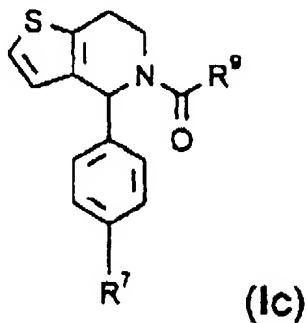
[ここで、R⁷は上述の通りであり、且つR⁶は、ヒドロキシ、ハロゲン、好ましくは塩素若しくはフッ素、メチル、

ジメチルアミノ、メトキシ、エトキシ、ペルハロメチル、好ましくはトリフルオロメチル、ペルハロメトキシ、好ましくは、トリフルオロメトキシ、シ

アノ、メチルチオ、アセチル、アセトキシ、又はヒドロキシメチルである】

。

22. 請求項1に記載の化合物であって、且つ一般式(Ic)を有する化合物：

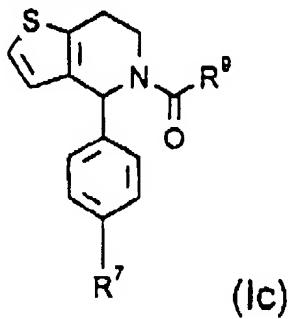


[ここで、R⁷は上述の通りであり、且つ

R⁹は、4-ピリジル、5-ヒドロキシピラジン-2-イル、5-クロロ-6-ヒドロキシピリジン-3-イル、2-クロロピリジン-3-イル、ベンゾフラン-2-イル、ベンゾチオフェン-2-イル、7-メトキシベンゾフラン-2-イル、インドリル、好ましくは、1H-インドール-5-イル、ベンズイミダゾール、好ましくは、1H-

ベンズイミダゾール-5-イル、又はチエニル、好ましくは5-クロロチオフェン-2-イルである】。

23. 請求項1に記載の化合物であって、且つ一般式(Ic)を有する化合物

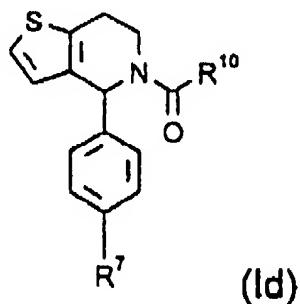


[ここで、R⁷は、上記の定義の通りであり、且つR⁹はインドリルであり、

好ましくは^{1H}-インドール-5-イル又はベンズイミダゾール、好ましくは^{1H}-ベンズイミダゾール-5-イルである]

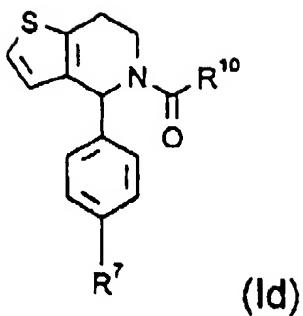
24. 請求項22に記載の化合物であり、R⁷が上記定義の通りであり、且つR⁹が、ベンゾチオフェン-2-イル、インドリル、好ましくは、^{1H}-インドール-5-イル、又はベンズイミダゾール、好ましくは^{1H}-ベンズイミダゾール-5-イルである化合物。

25. 請求項1に記載の化合物であって、且つ一般式(Id)を有する化合物である：



[ここで、R⁷は上記定義の通りであり、R¹⁰は、上記定義の通りの任意に置換されたアラルキルであり、好ましくは2-(4-メトキシフェニル)-エテニル、2-(3-メトキシフェニル)-エテニル、2-(4-クロロフェニル)-エテニル、2-(4-フルオロフェニル)-エテニル、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エテニル、2-(4-メトキシフェニル)-エチル、2-(4-クロロフェニル)-エチル、4-クロロベンジル、4-メトキシベンジル、2-(2-フリル)-エテニル、2-(4,5-ジメチル-2-フリル)-エテニル、2-(5-メチル-2-フリル)-エテニル、2-(3-フリル)-エテニル、2-(2-チエニル)-エテニル、又は2-(3-チエニル)-エテニルである]。

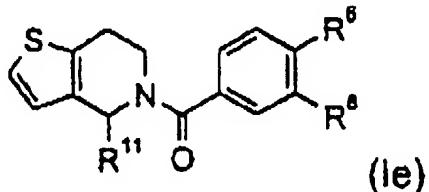
26. 請求項1に記載の化合物であり、且つ一般式(Id)を有する化合物：



[ここで、R⁷は、上記定義の通りであり、且つR¹⁰は4-メトキシフェニル-2-エテニルである]。

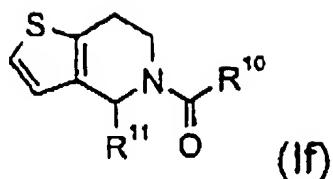
27. 請求項25に記載の化合物であって、R⁷が上記定義の通りであり、且つR¹⁰が、上記定義の通りの任意に置換されたアラルキルであり、好ましくは、2-(4-メトキシフェニル)-エテニル、2-(2-フリル)-エテニル、2-(5-メチル-2-フリル)-エテニル、2-(3-フリル)-エテニル、又は2-(3-チエニル)-エテニルである化合物。

28. 請求項1に記載の化合物であって、且つ式(Ie)を有する化合物：



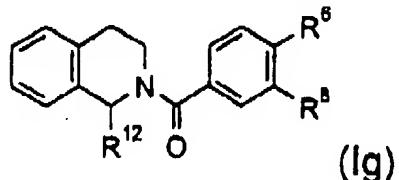
[ここで、R¹¹はピリジル、好ましくは4-ピリジルであり、且つR⁶及びR⁸は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、好ましくは塩素、臭素若しくはフッ素、メチル、tert-ブチル、フェニル、ジメチルアミノ、メトキシ、エトキシ、2-ジメチルアミノ-エトキシ、2-カルボキシエテニル、2-モルホリン-4-イルエトキシ、ペルハロメチル、好ましくは、トリフルオロメチル、ペルハロメトキシ、好ましくは、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、シアノ、メチルチオ、メチルスルホニル、アセタミド、ニトロ、アセチル、アセトキシ、又はヒドロキシメチルである]。

29. 請求項1に記載の化合物であって、式If)を有する化合物：



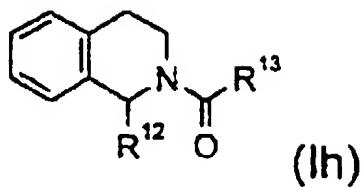
[ここで、R¹⁰は、上記定義の通りの任意に置換されたアラルキル、好ましくは2-(4-メトキシフェニル)-エテニル、2-(3-メトキシフェニル)-エテニル、2-(4-クロロフェニル)-エテニル、2-(4-フルオロフェニル)-エテニル、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エテニル、2-(4-メトキシフェニル)-エチル、2-(4-クロロフェニル)-エチル、4-クロロベンジル、4-メトキシベンジル、2-(2-フリル)-エテニル、2-(4,5-ジメチル-2-フリル)-エテニル、2-(5-メチル-2-フリル)-エテニル、2-(3-フリル)-エテニル、2-(2-チエニル)-エテニル、又は2-(3-チエニル)-エテニルであり、且つR¹¹は、ピリジル、好ましくは4-ピリジルである]。

30. 請求項1に記載の化合物であって、且つ式(Ig)を有する化合物：



[ここで、R¹²はアリル又はアラルキルであり、且つR⁶及びR⁸は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、好ましくは塩素、臭素若しくはフッ素、メチル、tert-ブチル、フェニル、ジメチルアミノ、メトキシ、エトキシ、2-ジメチルアミノエトキシ、2-カルボキシエテニル、2-モルホリン-4-イルエトキシ、ペルハロメチル、好ましくは、トリフルオロメチル、ペルハロメトキシ、好ましくはトリフルオロメトキシ、カルボキシ、シアノ、メチルチオ、メチルスルホニル、アセタミド、ニトロ、アセチル、アセトキシ又はヒドロキシメチルである]。

31. 請求項1に記載の化合物であって、且つ式(Ih)を有する化合物：



[ここで、R¹²はアリル、好ましくは、4-トリフルオロメトキシフェニル、又はアラルキル、好ましくはベンジルであり、且つR¹³は、上記定義の通りのアラルキルであり、好ましくは2-(4-メトキシフェニル)-エテニル、2-(3-メトキシフェニル)-エテニル、2-(4-クロロフェニル)-エテニル、2-(4-フルオロフェニル)-エテニル、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エテニル、2-(4-メトキシフェニル)-エチル、2-(4-クロロフェニル)-エチル、4-クロロベンジル、4-メトキシベンジル、2-(2-フリル)-エテニル、2-(4,5-ジメチル-2-フリル)-エテニル、2-(5-メチル-2-フリル)-エテニル、2-(3-フリル)-エテニル、2-(2-チエニル)-エテニル、又は2-(3-チエニル)-エテニルである]。

32. 請求項1に記載の化合物であって、以下からなる群より選択される化合物、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基を有するその塩：

- (+)-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]- (4-メトキシフェニル)-メタノン、(化合物1)、
- (-)-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]- (4-メトキシフェニル)-メタノン、(化合物2)、
- (+)-[4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]- (4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン、(化合物3)、
- (-)-[4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]- (4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン、(化合物4)、
- [4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]- (4-メトキシフェニル)-メタノン、(化合物5)、
- (+)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]- (4-メトキシフェニル)-メタノン、(化合物6)、

(-)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]

ピリジン-5-イル]-
(4-メトキシフェニル)-メタノン、(化合物7)、

[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリ

ジン-5-イル]-
(3-メトキシフェニル)-メタノン、(化合物8)、

(+)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]

ピリジン-5-イル]-
(3-メトキシフェニル)-メタノン、(化合物9)、

(-)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]

ピリジン-5-イル]-
(3-メトキシフェニル)-メタノン、(化合物10)、

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-フエ

ニル-メタノン、(化合物11)、

(+)-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-
イル]-フェニル-メタノン、(化合物12)、

(-)-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-
イル]-フェニル-メタノン、(化合物13)、

(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル)-
[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物14)、

(+)-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル)-
[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物15)、

(-)-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル)-
[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物16)、

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]

-
(4-(2-[2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-メタノン、(化合物17)、

(+)-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-
イル]-
(4-(2-[2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-メタノン、(化合物18)、

(-)-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-(2-[2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-メタノン、(化合物19)、

[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-ジメチルアミノフェニル]-メタノン、(化合物20)、

3-[4-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-カルボニル]フェニル]-アクリル酸、(化合物21)、

(4-クロロフェニル)-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、両ラセミ化合物、2つの純性のエナンチオマー、及びその混合物、(化合物22)、

[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-メトキシフェニル]-メタノン、(化合物24)、

[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリ

ジン-5-イル]-[4-メトキシフェニル]-メタノン、(化合物25)、

[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物26)、

[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物27)、

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-メタノン、(化合物28)、

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-メタノン、(化合物29)、

[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-メトキシフェニル]-メタノン、(化合物30)、

[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-メトキシフェニル]-メタノン、(化合物31)、

[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-メトキシフェニル]-メタノン、(化合物32)、
 [4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[1H-インドール-5-イル]-メタノン、(化合物33)、
 [1H-インドール-5-イル]-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物34)、
 [4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-フルオロフェニル]-メタノン、(化合物35)、
 [4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-フルオロフェニル]-メタノン、(化合物36)、
 4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-メタノン、(化合物37)、
 [4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物38)

、
 [7-クロロ-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-8-メトキシ-1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル]-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-メタノン、(化合物39)、
 [4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-6-イル]-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-メタノン、(化合物40)、
 (3,4-ジメトキシフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン、(化合物41)、
 (3-クロロ-4-メトキシフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン、(化合物42)、
 (4-エトキシフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン、(化合物43)、
 (4-メチルフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒ

ドローチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン、(化合物44)、
3-(4-メトキシフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン、(化合物45)、
(1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン、(化合物46)。

33. 薬学的に許容される塩基を有した請求項1から32の何れか1項に記載の化合物の塩。

34. 薬学的組成物であって、請求項1から33の何れか1項に記載の化合物、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基を有する薬学的に許容されるその塩、或いは何れかの光学異性体又はラセミ体混合物を含む光学異性体混合物、又は何れかの互変体形態を、活性成分として、1以上の薬学的に許容される担体又は希釈剤と共に含む薬学的組成物。

35. 高血糖症及び糖尿病等の内分泌系の疾患の治療に使用するための薬学的組成物であって、請求項1から33の何れか1項に記載の化合物、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基を有する薬学的に許容されるその塩、或いは何れかの光学異性体又はラセミ体混合物を含む光学異性体混合物、又は何れかの互変体形態

を活性成分として、1以上の薬学的に許容される担体又は希釈剤と共に含む薬学的組成物。

36. 経口的投与量単位又は非経口投与量単位の形態にある請求項34又は35に記載の薬学的組成物。

37. 請求項34又は35の薬学的組成物であって、前記成分が約0.05から1000、好ましくは約0.1から500、特に5から200mgの範囲の単位投与量で存在する薬学的組成物。

38. 治療的使用のための請求項1から33の何れか1項に記載の化合物、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基を有する薬学的に許容されるその塩、或いは何れかの光学異性体又はラセミ体混合物を含む光学異性体混合物、又は何れかの互変体形態。

39. 内分泌系の疾患、特に高血糖症又は糖尿病の治療又は予防における治療的

使用のための、請求項1から33の何れか1項に記載の化合物、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基を有する薬学的に許容されるその塩、或いは何れかの光学異性体又はラセミ体混合物を含む光学異性体混合物、又は何れかの互変体形態。

40. IC₅₀値で100μM未満、好ましくは10pM未満、より好ましくは1μM未満、更により好ましくは100nM未満に相当するグルコース-6-ホスファターゼ阻害活性を有することを特徴とする、請求項1から33の何れか1項に記載の化合物、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基を有する薬学的に許容されるその塩、或いは何れかの光学異性体又はラセミ体混合物を含む光学異性体混合物、又は何れかの互変体形態。

41. 薬剤を製造するための、請求項1から33の何れか1項に記載の化合物の使用、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基を有する薬学的に許容されるその塩の使用、或いは何れかの光学異性体又はラセミ体混合物を含む光学異性体混合物の使用、又は何れかの互変体形態の使用。

42. 内分泌系の疾患、特に高血糖症若しくは糖尿病を治療又は予防するための薬剤を製造するための、請求項1から33の何れか1項に記載の化合物の使用、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基を有する薬学的に許容されるその塩の使

用、或いは何れかの光学異性体又はラセミ体混合物を含む光学異性体混合物の使用、又は何れかの互変体形態の使用。

43. 糖原貯蔵症若しくは低血糖症の治療又は予防のための薬剤を製造するための薬剤を製造するための、請求項1から33の何れか1項に記載の化合物の使用、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基を有する薬学的に許容されるその塩の使用、或いは何れかの光学異性体又はラセミ体混合物を含む光学異性体混合物の使用、又は何れかの互変体形態の使用。

44. 薬剤を製造するための、以下からなる群より選択される化合物の使用、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基を有する薬学的に許容されるその塩の使用、或いは何れかの光学異性体又はラセミ体混合物を含む光学異性体混合物の使用、又は何れかの互変体形態の使用：

[4-(4-クロコフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
 -(4-メトキシフェニル)-メタノン、(化合物47)、
 (4-クロロフェニル)-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物48)、
 (4-クロロフェニル)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物49)、
 (2-クロロフェニル)-[4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物50)、
 (4-クロロフェニル)-[4-(メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物51)、
 [4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
 -(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン、(化合物52)、
 (2-クロロピリジン-3-イル)-[4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-
 チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物53)、
 [4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
 -(2-チエニル)-メタノン、(化合物54)、
 [4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
 -(2-チエニル)-メタノン、(化合物55)、
 (4-クロロフェニル)-(4-プロピル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-メタノン、(化合物56)。

45. 内分泌系の疾患の治療又は予防のための薬剤を製造するための、請求項1から44までの何れか1項に記載の化合物の群から選択される化合物の使用。

46. 高血糖症又は糖尿病、特に、NIDDMの予防又は治療のための薬剤を製造するための、請求項44に記載の化合物群から選択された化合物の使用。

47. それを必要とする対象における病気を治療するための方法であって、請求項1-33及び44の何れか1項に記載の化合物、又は請求項1から46の何れか1項に記載の組成物の有効量を前記対象に投与することを具備する方法。

48. それを必要とする対象における、内分泌系の疾患、特に、高血糖症又は糖

尿病を治療又は予防するための方法であって、請求項1から47の何れか1項に記載の化合物の有効量を前記対象に投与することを具備する方法。

49. それを必要とする対象における、高血糖症又は低血糖症を治療又は予防する方法であって、請求項1から48の何れか1項に記載の化合物の薬学的に許容される塩、又は請求項1から48の何れか1項に記載の組成物の血糖正常化に有効な量を前記対象に投与することを具備する方法。

50. 薬剤、特に、高血糖症、糖尿病、低血糖症及び糖原貯蔵症等の、内分泌系疾患の治療又は予防において使用されるべき薬剤を製造するための方法であって、請求項1-33、及び44の何れか1項に記載の化合物、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基を有する薬学的に許容されるその塩、或いは何れかの光学異性体又はラセミ体混合物を含む光学異性体混合物、又はその何れかの互変体形態をガレン投与量形態に導くことを具備する方法。

51. ここに記載された通りの何れかの新しい特徴、又は特徴の組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン誘導体類、
それらの製造方法及び使用

発明の分野

本発明は、4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン誘導体類、それらの製造方法、該化合物を含有する組成物、これらの化合物の薬物としての使用及び治療におけるそれらの使用、例えば、ヒト及び動物の疾病を治療するための使用に関する。本発明は、インビトロ系、微生物、真核細胞、個体動物及びヒトにおける、特に、グルコース代謝経路に関係する疾患の治療における、グルコース-6-ホスファターゼ類(G-6-Pases)を含む、グルコース-6-リン酸認識ユニットを有する分子の活性を調節することに関する。

発明の背景

グルコースは、哺乳動物における主要なエネルギー物質であり、狭い範囲での血中グルコースレベルの調節が、糖尿病において見られるような重篤な生理的合併症を避けるために非常に重大である(DeFronzo, Bonadonna, & Ferrannini. 1992)。血中グルコースの恒常性は、炭水化物の食餌による摂取、末梢組織及び脳によりグルコースの取り込み、及び肝臓での貯蔵又は肝臓からのグルコースの放出により維持される。それゆえに、肝臓は、血中グルコースレベルの恒常性の調節において主要な役割を演じている。糖新生及びグリコーゲン分解は、肝臓においてグルコースを産生できる2つの代謝経路である。これらの経路は、ホルモンの厳重な管理下にある。インスリン抵抗性及びインスリン欠乏は、肝臓におけるグルコース産生に実質的な影響力を有する(Consoli. 1992; DeFronzo, Bonadonna, & Ferrannini. 1992; Clore, Stillman, Stevens, Blackard, Levy, & Richmon d. 1996)。グルコース-6-ホスファターゼ(G-6-Pase)は、グルコース-6-リン酸(G-6-P)をグルコースに変換することにより上述の経路の最終ステップを触媒するものであり、肝臓において広範囲に位置し、長い間の絶食後では腎臓でも若干程度発現する。G-6-Paseは、小胞体(ミクロソーム画分)の管腔部位に位置する活性部位を有するG-6-Pase触媒酵素、G-6-Pの管腔コンパートメントへの導入を媒介す

る特異的トランスポーターT1、並びに、無機リン酸塩及びグルコースのサイトゾルへの排出を、夫々、媒介するトランスポーターT2及びT3からなる多成分系である(Nordlie, Bode, & Foster. 1993;Sukalski & Nordlie. 1989)。糖尿病の状態では、G-6-Pの加水分解速度、及び肝性グルコース排出量が増加することが明らかとなっている(Lyall, Grant, Scott, & Burchell. 1992;DeFronzo, Bonadonna, & Ferrannini. 1992)。増加した活性は、主に、G-6-Pase触媒酵素タンパクの増加により評価される(Argaud, Zhang, Pan, Maitra, Pilkis, & Lange. 1996;Burchell & Cain. 1985)。これにより、G-6-Pase酵素は、糖尿病で見られる過剰なグルコース産生の調節における潜在的な標的となる。

参考文献一覧

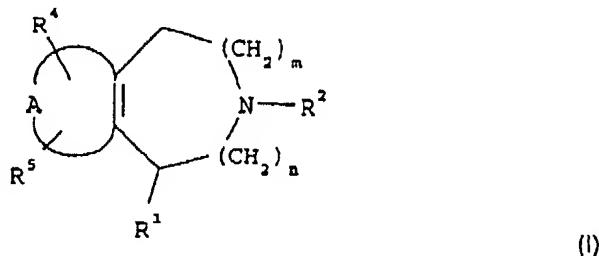
- Argaud, D., Zhang, Q., Pan, W., Maitra, S., Pilkis, S. J., & Lange, A. (1996). 異なる栄養状態及びホルモン状態における、ラット肝臓グルコース-6-fosfataーゼ遺伝子発現の調節. *Diabetes*, 45:1563-1571.
- Arion, J. M., Lange, A. J., & Walls, H. E. (1980). ミクロソーム膜の完全性、及びフロリジンとグルコース-6-ホスファターゼ系との相互作用. *J. Biol. Chem.*, 255:10387-10395.
- Burchell, A., & Cain, D. I. (1985). ラット肝性ミクロソームのグルコース-6-ホスファターゼタンパクレベルはストレプトゾトシン誘導糖尿病において増加する. *Diabetologia*, 28: (852). 856
- Clore, J. N., Stillman, J. S., Stevens, W., Blackard, W. G., Levy, J., & Richmond, V. A. (1996). 慢性高インスリン血症はグルコース-6-ホスファターゼ mRNA を抑制する. *Diabetes*, 44(suppl1):253A
- Consoli, A. (1992). NIDDMの病態生理学における肝臓の役割. *Diabetes Care*, 15:430-441.
- DeFronzo, R. A., Bonadonna, R. C., & Ferrannini, E. (1992). NIDDMの病因：バランスのとれた概要. *Diabetes Care*, 15:318-368.
- Lyall, H., Grant, A., Scott, H. M., & Burchell, A. (1992). 肝性マイクロソームグルコース-6-ホスファターゼ酵素の調節. *Biochem Soc Trans*, 20, 271S(抄録).

Nordlie, R. C., Bode, A. M., & Foster, J. D. (1993). 肝性グルコース-6-ホスファターゼ調節及び機能における近年の進歩. Proc Soc Exp Biol Med, 203: 274-285.

Sukalski, K. A., & Nordlie, R. C. (1989). グルコース-6-ホスファターゼ: 膜機能の相関関係の2つの概念. In A. Meister (Ed.), Advances in Enzymology and related areas of molecular biology. (pp. 93-117). New York: John Wiley and Sons.

発明の説明

本発明は一般式Iの化合物、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基を有したその塩、又は何れかの光学異性体、若しくはラセミ混合物を含む光学異性体の混合物、又は何れかの互変体に関する：



[ここで、

Aは、式Iの二重結合と共に、ベンゼン、チオフェン、フラン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロロール、インドール、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール又はチアゾールからなる群より選択される環状系を形成し、

R¹は、任意に1以上の置換基により置換されたC₁₋₆-アルキルまたはアリルであり、

R²は、任意に1以上の置換基により置換されたC₁₋₆-アルキル、アラルキル又はCOR³であり、

R³は、任意に1以上の置換基により置換されたC₁₋₆-アルキル、アラルキル又はアリルであり、

R⁴及びR⁵は、独立して、水素、ハロゲン、ペルハロメチル、任意に置換さ

れたC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、任意に置換されたC₁₋₆-アルコキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、任意に置換されたモノ-、若しくはジ-C₁₋₆-アル

キルアミノ、アシルアミノ、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル、カルボキシ、又はカルバモイルであり、 n は0、1又は2であり、並びに
 m は0、1又は2である。]

その範囲内において、本発明は、構造式Iの化合物の全ての異性体（その幾つかは光学的に活性である）を含み、また、そのラセミ混合物を含むそれらの混合物をも含む。

また、本発明の範囲は、式I化合物の全ての互変異性の形態をも含む。

本発明の混合物は、任意に、例えば、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、蔥酸、マレイン酸、ピルビン酸、マロン酸、琥珀酸、クエン酸、酒石酸、フマル酸、マンデル酸、安息香酸、桂皮酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ピクリン酸等の薬学的に許容される酸付加塩、薬学的酸付加塩を含む薬学的に許容される塩として存在してもよく、並びに、ジャーナル・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス(Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2(1977)、これは引用によりここに組み込まれる)に列記される薬学的に許容される塩；リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム塩等の薬学的に許容される金属塩；又は、任意にアルキル化された、アンモニウム塩類；又は、ナトリウム、カリウム、 C_{1-6} アルキルアミン、ジ(C_{1-6} アルキル)アミン、トリ(C_{1-6} アルキル)アミン及び4(4)相当オメガヒドロキシ類似体類等〔例えば、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジ(ヒドロキシエチル)アミン等〕の本発明の化合物のアミン塩類が含まれ；また、薬学的に許容される酸付加塩として意図されるのは、本発明の化合物が形成し得る水和物である。酸付加塩は、化合物合成の直接的な産物として得てもよい。或いは、遊離塩基を、適切な酸を含む適切な溶媒中に該遊離塩基を溶解してもよく、その塩は該溶媒を蒸発することにより単離しても、または塩と溶媒とを分離する他の手段によってもよい。本発明の

化合物は、当業者に公知の方法を使用し、標準的な低分子量溶媒を伴なった溶媒和物を形成してもよい。

ここで使用される「C₁₋₆アルキル」の語は、単独で、又は組み合わせて、直鎖又は分岐鎖の、飽和又は不飽和の炭化水素を意味する。C₁₋₆アルキル基は、脂肪族炭化水素残基、不飽和脂肪族炭化水素残基、脂環式炭化水素残基を含む。脂肪族炭化水素残基の例は、1から6の炭素原子を有する飽和脂肪族炭化水素残基を含み、例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec.ブチル、tert.ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert.ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルである。不飽和脂肪族炭化水素残基は、2から6の炭素原子を有するものを含み、例えば、エテニル、1-ブロペニル、2-ブロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-ブロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2,4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニル、エチニル、1-ブロピオニル、2-ブロピオニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2,4-ヘキサジイニル、5-ヘキシニルである。脂環式炭化水素残基の例は、3から6の炭素原子を有する飽和脂環式炭化水素残基を含み、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等であり；並びに5から6の炭素原子を有するC₅₋₆不飽和脂環式炭化水素残基、例えば、1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニルである。

「低級アルキル」及び「低級アルコキシ」の語は、各々C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆アルコキシを意味する。

ここで使用される「アリル」の語は、任意に置換され得るアリル、又は任意に置換され得るヘテロアリルを言い、任意に1以上の置換で置換された、フェニル、ビフェニル、インデン、フルオレン、ナフチル(1-ナフチル、2-ナフチル)、アントラセン(1-アントラセニル、2-アントラセニル、3-アントラセニル)、ピロリル(2-ピロリル)、ピラゾリル(例えば、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル及び5-ピラゾリル)、イミダゾリル(1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾ

リル、5-イミダゾリル)、トリアゾリル(1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-2-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル)、オキサゾリル(2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、チアゾリル(2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、ピリジル(2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリミジニル(2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル)、ピラジニル、ピリダジニル(3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル)、キノリル(2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル)、イソキノリル(1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、ベンゾ[b]フラニル(2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル、4-ベンゾ[b]フラニル、5-ベンゾ[b]フラニル、6-ベンゾ[b]フラニル、7-ベンゾ[b]フラニル)、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル(2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)、3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)、4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)、5-(2,3-ベンゾ-[b]フラニル)、6-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)、7-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル))、ベンゾ[b]チオフェニル(2-ベンゾ[b]チオフェニル、3-ベンゾ[b]チオフェニル、4-ベンゾ[b]チオフェニル、5-ベンゾ[b]チオフェニル、6-ベンゾ[b]チオフェニル、7-ベンゾ[b]チオフェニル)、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル(2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル)、3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル)、4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル)、5-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル)、6-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル)、7-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル)、インドリル(1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、インダゾール(1-インダゾリル、3-インダゾリル、4-インダゾリル、5-インダゾリル、6-インダゾリル、7-インダゾリル)、ベンズイミダゾリル(1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル、6-ベンズイミダゾリル、7-ベンズイミダゾリル、8-ベンズイミダゾリル)、ベンズオキサゾリル(1-ベンズオキサゾリル、2-ベンズオキサゾリル、4-ベンズオキサゾリル、5-ベンズオキサゾリル、6-ベンズオキサゾリル、7-ベンズオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル

(1-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル)、カルバゾリル(1-カルバゾリル、2-カルバゾリル、3-カルバゾリル、4-カルバゾリル)、5H-ジベンズ[b,f]アゼピン(5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-1-イル、5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-2-イル、5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-3-イル、5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-4-イル、5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-5-イル)、10-11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン(10-11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-1-イル、10-11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-2-イル、10-11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-3-イル、10-11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-4-イル、10-11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-5-イル)、フラニル(例えば、2-フラニル、3-フラニル、4-フラニル、及び5-フラニル)、チエニル(例えば、2-チエニル、3-チエニル、4-チエニル及び5-チエニル)を含む。

ここで使用される「任意に置換された」の語は、非置換であるか、1以上の、好みしくは1から5の置換基(それらは互いに同じか、又は互いに異なる)を有する、上述で限定された通りのアリル残基又は上述で限定された通りのC₁₋₆アルキル残基を意味する。これらの置換基の例は、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、カルバモイル、C₁₋₄-アシル(例えば、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル)、C₁₋₆-アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ及びtert.ブトキシ)、上述した通りのC₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシカルボニル(例えば、2から6の炭素原子を有するもので、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル及びプロポキシカルボニル)、C₁₋₆-アルカノイルオキシ(例えば、2から6の炭素原子を有するもので、例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、イソプロピオニルオキシ等)、C₁₋₄-アルキルチオ(例えば、1から4の炭素原子を有するもので、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ及びイソプロピルチオ等)、C₁₋₄-アルキルスルフェニル(例えば、1から4の炭素原子を有するもので、例えば、メチルスルフィニル及びエチルスルフィニル等)、C₁₋₄-アルキルスルホニル(例えば、1-4炭素原子を有するもので、例えば、メチルスルホニル及びエチルスルホニル等)、C₁₋₄-アルキ

ルア

ミノ(例えば、1から4の炭素原子を有するもので、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ及びジメチルアミノ、及び1-ピロリジニル)、アミノアルキル(例えば、上記で限定される通りのC₁₋₆-アルキル基に結合した基を含むアミノを有するもので、例えば、2-ジメチルアミノエチル及び1-ピロリジニルメチル)、アミノアルコキシ(例えば、上記に限定されるC₁₋₆-アルキル基を介して酸素原子に結合した基を含むアミノを有するもので、例えば、2-ジメチルアミノエトキシ、2-(4-モルホリニル)エトキシ及び1-ピロリジニルメトキシ)、上記に限定されるアリル(例えば、フェニル及び4-ピリジニル)、アリロキシ(例えば、フェニルオキシ)、及びアラルキルオキシ(例えば、ベンジルオキシ)を含む。

ここで使用される「ハロゲン」の語は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味する。

ここで使用される「ペルハロメチル」の語は、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル又はトリヨードメチルを意味する。

ここで使用される「ペルハロメトキシ」の語は、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリブロモメトキシ、又はトリヨードメトキシを意味する。

ここで使用される「アラルキル」の語は、上記で限定された任意に置換されたC₁₋₆-アルキルに結合した、任意に置換された上記の通りのアリル残基をいう。アラルキル残基の例は、ベンジル、2-フェニルエチル、2-フェニルエテニル、3-(2-ピリジル)プロピル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-(1-ナフチル)エチル等を含む。

ここで使用される「C₁₋₆-アルコキシ」の語は、単独又は組み合わせて、そのエーテル酸素からの遊離した原子価結合を有するエーテル酸素を介して結合され、且つ1から6の炭素原子を有するC₁₋₆-アルキル基を含む直鎖又は分岐鎖の一価の置換基をいい、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペントキシである。

ここで使用される「カルバモイル」の語は、任意に置換された上述のC₁₋₆-アルキル、任意に置換された上記のアリル及び任意に置換された上記のアラルキル

からなるリストから選択される1又は2の残基により任意に置換され得るカルバモイルをいう。

好みしい態様において、本発明は、一般式(I)の化合物に関し、ここで、Aはベンゼン又はチオフェンから選択される。

もう1つの好みしい態様において、本発明は、一般式(I)の化合物に関し、ここで、R¹は、任意に置換されたフェニルである。

もう1つの好みしい態様において、本発明は、一般式(I)の化合物に関し、ここで、R¹、R²及びR³は、夫々、1以上の置換基で置換される。

もう1つの好みしい態様において、本発明は、一般式(I)の化合物に関し、ここで、R¹の置換基は、ハロゲン、ペルハロメチル、ペルハロメトキシ又はC₁₋₆-アルコキシである。

もう1つの好みしい態様において、本発明は、一般式(I)の化合物に関し、ここでR¹の置換基は、水素、ハロゲン、ペルハロメチル、ペルハロメトキシ又はC₁₋₆-アルコキシからなる群より選択される。

もう1つの好みしい態様において、本発明は、一般式(I)の化合物に関し、ここで、R¹の置換基は、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシからなる群より選択される。

もう1つの好みしい態様において、本発明は、一般式(I)の化合物に関し、ここで、R¹は、フェニル、4-クロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル及び4-トリフルオロメトキシフェニルからなる群より選択される。

もう1つの好みしい態様において、本発明は、一般式(I)の化合物に関し、ここで、R¹は、2,3-ジヒドロベンゾフラン又は4-メトキシフェニルである。

もう1つの好みしい態様において、本発明は、一般式(I)の化合物に関し、ここで、R²は、COR³又は(CH₂)_q-アリルであり、qは0,1,2,3,4,5又は6である。

もう1つの好みしい態様において、本発明は、一般式(I)の化合物に関し、ここで、R³は、フェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル又は、4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニルからなる群より選択される

。

もう1つの好ましい態様において、本発明は、一般式(I)の化合物に関し、ここで、R³は、4-メチルフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、ジメチルアミノフェニル、4-

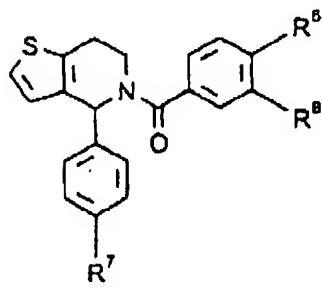
-{(2-カルボキシエテニル)フェニル、4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル、4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル、1H-インドール-5-イル、3-クロロ-4-メトキシフェニル、及び1H-ベンズイミダゾール-5-イルからなる群より選択される。

もう1つの好ましい態様において、本発明は、一般式(I)の化合物に関し、ここで、R⁴及びR⁵は、独立して水素、クロロ、又はメトキシである。

もう1つの好ましい態様において、本発明は一般式(I)の化合物に関し、nは0又は1、mは0又は1である。

もう1つの好ましい態様において、本発明は、一般式(I)の化合物に関し、nは0であり、且つmは又は1である。

もう1つの好ましい態様において、本発明は、一般式(Ia)の化合物に関する：



(Ia)

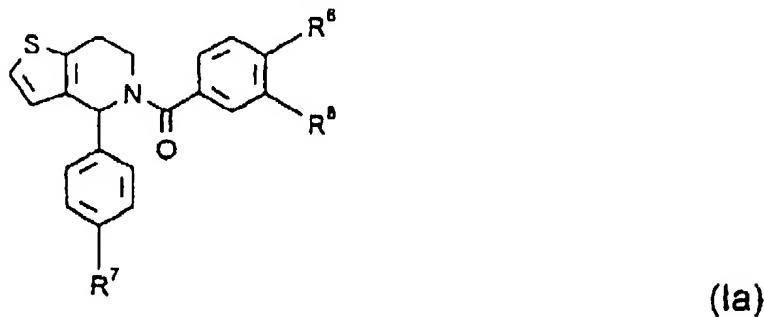
[ここで、R⁷は水素、ハロゲン、好ましくは塩素、メトキシ、ペルハロメトキシ、好ましくはトリフルオロメトキシ、ペルハロメチル、好ましくはトリフルオロメチル、ジ低級アルキルアミノ、好ましくはジメチルアミノ又はニトロであり、

且つ、R⁶及びR⁸は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、好ましくは塩素、臭素若しくはフッ素、メチル、tert-ブチル、フェニル、ジメチル

アミノ、メトキシ、エトキシ、2-ジメチルアミノエトキシ、2-カルボキシエテニル、2-モルホリン-4-イルエトキシ、ペルハロメチル、好ましくはトリフルオロメチル、ペルハロメトキシ、好ましくはトリフルオロメトキ

シ、カルボキシ、シアノ、メチルチオ、メチルスルホニル、アセタミド、ニトロ、アセチル、アセトキシ、又はヒドロキシメチルである】

好ましい態様において、本発明は、一般式(Ia)の化合物に関する：

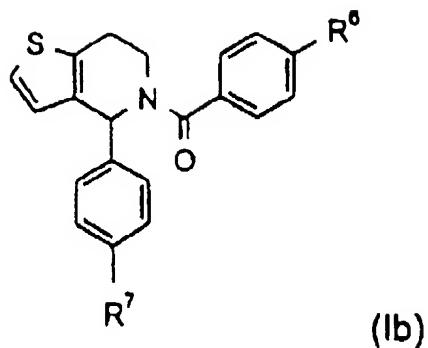


[ここで、R⁷は、ハロゲン、ペルハロメチル又はペルハロメトキシであり且つ、R⁶及びR⁸は、独立して、水素、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、トリフルオロメチル、ジメチルアミノ、2-カルボキシエテニル、2-ジメチルアミノエトキシ、又は2-モルホリン-4-イルエトキシである]

R⁷は、好ましくは、クロロ、メトキシ、及びトリフルオロメチルからなる群より選択され、より好ましくはトリフルオロメトキシである。

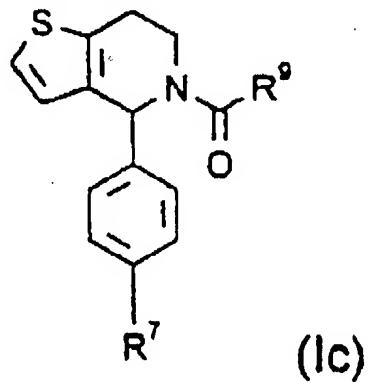
好ましくは、R⁶及びR⁸は、独立しては、水素、メトキシ、クロロ、トリフルオロメチル、2-ジメチルアミノエトキシ、又は2-モルホリン-4-イルエトキシである。

もう1つの好ましい態様において、本発明は、一般式(Ib)の化合物に関する：



[ここで、R⁷は上記の通りであり、且つ
R⁶は、ヒドロキシ、ハロゲン、好ましくはクロロ若しくはフルオロ、メチル、ジメチルアミノ、メトキシ、エトキシ、ペルハロメチル、好ましくはトリフルオロメチル、ペルハロメトキシ、好ましくはトリフルオロメトキシ、シアノ、メチルチオ、アセチル、アセトキシ、又はヒドロキシメチルである]

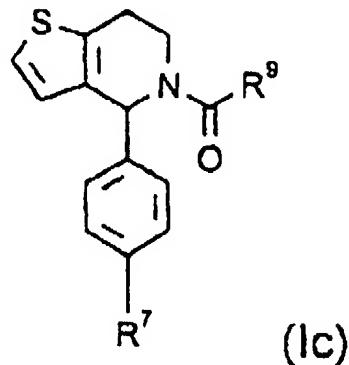
もう1つの好ましい態様において、本発明は、一般式(Ic)の化合物に関する：



[ここで、R⁷は上記の通りであり、且つ
R⁹は、4-ピリジル、5-ヒドロキシピラジン-2-イル、5-クロロ-6-ヒドロキシピリジン-3-イル、2-クロロピリジン-3-イル、ベンゾフラン-2-イル、ベンゾチオフェン-2-イル、7-メトキシベンゾフラン-2-イル、インドリル、好ましくは1H-インドール-5-イル、ベンズイミダゾール、好ましくは、1H-ベンズイミダゾール-5-イル、又はチエニル、好ましくは5-クロロチオ

フェン-2-イルである]

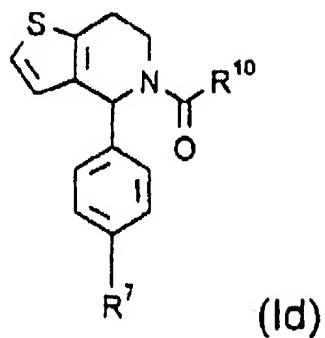
もう1つの好ましい態様において、本発明は一般式(Ic)の化合物に関する：



[ここで、R⁷は、上記の通り、且つR⁹は、インドリル、好ましくは1H-インドール-5-イル、又はベンズイミダゾール、好ましくは1H-ベンズイミダゾール-5-イルである]

式(Ic)の化合物において、R⁹は、好ましくはベンゾチオフェン-2-イル、インドリル、好ましくは1H-インドール-5-イル、又はベンズイミダゾール、好ましくは1H-ベンズイミダゾール-5-イルである。

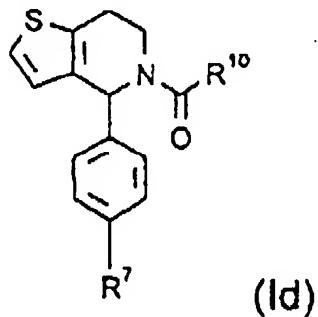
もう1つの好ましい態様において、本発明は一般式(Id)の化合物に関する：



[ここで、R⁷は、上記の通り、R¹⁰は、任意に置換された上記の通りのアルキル、好ましくは、2-(4-メトキシフェニル)-エテニル、2-(3-メトキシフェニル)-エテニル、2-(4-クロロフェニル)-エテニル、2-(4-フルオロフェニル)-エテニル、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エテニル、2-(4-メトキシフェニル)-エチル、2-(4-クロロフェニル)-エチル、4-クロロ

ベンジル、4-メトキシベンジル、2-(2-フリル)エテニル、2-(4,5-ジメチル-2-フリル)-エテニル、2-(5-メチル-2-フリル)-エテニル、2-(3-フリル)-エテニル、2-(2-チエニル)-エテニル、又は2-(3-チエニル)-エテニルである]

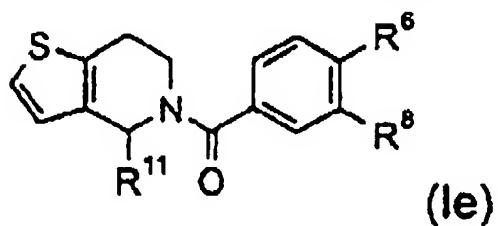
もう1つの好ましい態様において、本発明は、一般式(Id)の化合物に関する：



[ここで、R⁷は、上記の通り、R¹⁰は、4-メトキシフェニル-2-エテニルである]

式(Id)の化合物において、R⁷は、好ましくは上記の通り、且つR¹⁰は、任意に置換された上記のアラルキル、好ましくは2-(4-メトキシフェニル)-エテニル、2-(2-フリル)-エテニル、2-(5-メチル-2-フリル)-エテニル、2-(3-フリル)-エテニル、又は2-(3-チエニル)-エテニルである。

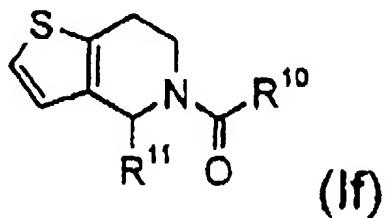
もう1つの好ましい態様において、本発明は、一般式(Ie)の化合物に関する：



[ここで、R¹¹は、ピリジル、好ましくは4-ピリジルであり、且つR⁶及びR⁸は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、好ましくはクロロ、ブロモ若しくはフルオロ、メチル、tert-ブチル、フェニル、ジメチルアミノ、メトキシ、エトキシ、2-ジメチルアミノエトキシ、2-カルボキシ

エテニル、2-モルホリン-4-イルエトキシ、ペルハロメチル、好ましくはトリフルオロメチル、ペルハロメトキシ、好ましくはトリフルオロメトキシ、カルボキシ、シアノ、メチルチオ、メチルスルホニル、アセタミド、ニトロ、アセチル、アセトキシ、又はヒドロキシメチルである】

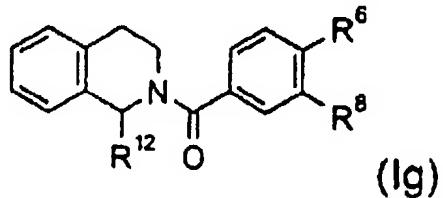
もう1つの好ましい態様において、本発明は一般式(If)の化合物に関する：



[ここで、R¹⁰は、任意に置換された上記の通りのアラルキルであり、好ましくは

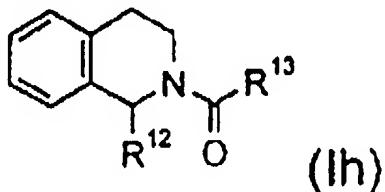
しくは、2-(4-メトキシフェニル)-エテニル、2-(3-メトキシフェニル)-エテニル、2-(4-クロロフェニル)-エテニル、2-(4-フルオロフェニル)-エテニル、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エテニル、2-(4-メトキシフェニル)-エチル、2-(4-クロロフェニル)-エチル、4-クロロベンジル、4-メトキシベンジル、2-(2-フリル)-エテニル、2-(4,5-ジメチル-2-フリル)-エテニル、2-(5-メチル-2-フリル)-エテニル、2-(3-フリル)-エテニル、2-(2-チエニル)-エテニル、又は2-(3-チエニル)-エテニルであり、且つR¹¹は、ピリジル、好ましくは4-ピリジルである】

好ましい態様において、本発明は、一般式(Ig)の化合物に関する：



[ここで、R¹²は、アリル又はアラルキルであり、且つR⁶及びR⁸は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、好ましくはクロロ、ブロモ、若しくはフルオロ、メチル、tert-ブチル、フェニル、ジメチ

ルアミノ、メトキシ、エトキシ、2-ジメチルアミノエトキシ、2-カルボキシエテニル、2-モルホリン-4-イルエトキシ、ペルハロメチル、好ましくは、トリフルオロメチル、ペルハロメトキシ、好ましくは、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、シアノ、メチルチオ、メチルスルホニル、アセタミド、ニトロ、アセチル、アセトキシ、又は、ヒドロキシメチルである】
もう1つの好ましい態様において、本発明は、一般式(Ih)の化合物に関する：



[ここで、R¹²は、アリル、好ましくは4-トリフルオロメトキシフェニル、又はアラルキル、好ましくは、ベンジルであり、且つR¹³は、上記の通りのアラルキル、好ましくは、2-(4-メトキシフェニル)-エテニル、2-(3-メトキシフェニル)-エテニル、2-(4-クロロフェニル)-エテニル、2-(4-フルオロフェニル)-エテニル、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エテニル、2-(4-(メトキシフェニル)-エチル、2-(4-クロロフェニル)-エテニル、4-クロロベンジル、4-メトキシベンジル、2-(2-フリル)-エテニル、2-(4,5-ジメチル-2-フリル)-エテニル、2-(5-メチル-2-フリル)-エテニル、2-(3-フリル)-エテニル、2-(2-チエニル)-エテニル、又は2-(3-チエニル)-エテニルである】

本発明の最も好ましい化合物は以下の化合物、及び薬学的に許容される酸又は塩基を伴なうその塩類である：

- (+)-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]- (4-メトキシフェニル)-メタノン、(化合物1)、
- (-)-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]- (4-メトキシフェニル)-メタノン、(化合物2)、
- (+)-[4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]- (4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン、(化合物3)、

(-)-[4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-トリフルオロメチルフェニル]-メタノン、(化合物4)、
 [4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-メトキシフェニル]-メタンン、(化合物5)、
 (+)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-メトキシフェニル]-メタノン、(化合物6)、
 (-)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-メトキシフェニル]-メタノン、(化合物7)、
 [4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[3-メトキシフェニル]-メタノン、(化合物8)、
 (+)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[3-メトキシフェニル]-メタノン、(化合物9)、
 (-)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[3-メトキシフェニル]-メタノン、(化合物10)、
 [4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-フェニル-メタノン、(化合物11)、
 (+)-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-フェニル-メタノン、(化合物12)、
 (-)-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-フェニル-メタノン、(化合物13)、
 (4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物14)、
 (+)-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物15)、
 (-)-(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合

物16)、

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル-(4-(2-[2-モルホリン-4-イルエトキシ]フェニル)-メタノン、(化合物17)、

(+)-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル-(4-(2-[2-モルホリン-4-イルエトキシ]フェニル)-メタノン、(化合物18)

、

(-)-[1-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イ

ル-(4-(2-[2-モルホリン-4-イルエトキシ]フェニル)-メタノン、(化合物19)、

[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-(4-ジメチルアミノフェニル)-メタノン、(化合物20)、

3-{4-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-カルボニル]フェニル}アクリル酸、(化合物21)

(4-クロロフェニル)-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、両方のラセミ化合物、2つの純粹なエナンチオマー、及びその混合物、(化合物22)

[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-(4-メトキシフェニル)-メタノン、(化合物24)

[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-(4-メトキシフェニル)-メタノン、(化合物25)

[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物26)

[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物27)

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-メタノン、(化合物28)、

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-メタノン、(化合物29)、
 [4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-エトキシフェニル]-メタノン、(化合物30)、
 [4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-エトキシフェニル]-メタノン、(化合物31)、
 [4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-エトキシフェニル]-メタノン、(化合物32)、
 [4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[1H-インドール-5-イル]-メタノン、(化合物33)、
 (1H-インドール-5-イル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物34)、
 (4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-(4-フルオロフェニル)-メタノン、(化合物35)、
 [4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-フルオロフェニル]-メタノン、(化合物36)、
 [4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-メタノン、(化合物37)、
 [4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン、(化合物38)

[7-クロロ-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-8-メトキシ-1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル]-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル]-メタノン、(化合物39)、
 [4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル]-メタノン、(化合物40)、
 (3,4-ジメトキシフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テ

トラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン、(化合物4-1)、
 (3-クロロ-4-メトキシフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,
 7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン、(化合物4-2)、
 (4-エトキシフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラ
 ヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン、(化合物4-3)、
 (4-メチルフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒ
 ドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン、(化合物4-4)、
 3-(4-メトキシフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テ
 ラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン、(化合物4-5)、
 (1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6
 ,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン、(化合物4-6)、
 (4-メトキシフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラ
 ヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン

[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピ
 リジン-5-イル-(4-メトキシフェニル)-メタノン
 [4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリ
 ジン-5-イル]- (4-メチルスルファニルフェニル)-メタノン
 4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピ
 リジン-5-カルボニル]安息香酸メチルエステル
 (4-ヒドロキシメチルフェニル)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-
 テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン
 (4-アセトキシフェニル)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラ
 ヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン
 (4-シアノフェニル)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒド
 ロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン
 1-{4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c
]ピリジン-5-カルボニル]フェニル}エタノン
 3-フラン-2-イル-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ

-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン
 3-(5-メチルフラン-2-イル)-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン
 ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン
 3-フラン-3-イル-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン
 3-チオフェン-3-イル-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン
 3-チオフェン-2-イル-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン
 [4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-メチルスルファニルフェニル]メタノン
 4-[4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]

カ
 ルボニル]ベンゾニトリル
 3-フラン-3-イル-1-[4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン
 (4-メトキシフェニル)-[4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン
 (4-フルオコフェニル)-[4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン
 (4-クロロフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン
 (4-メチルスルファニルフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン
 (4-ジメチルアミノフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン

(4-ヒドロキシメチルフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン
 3-フラン-3-イル-1-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン
 4-(4-クロロフェニル)-5-(4-メトキシベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン塩酸塩
 [4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
 -(4-ヒドロキシフェニル)メタノン
 1-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノン
 [4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
 -(3-ジメチルアミノフェニル)メタノン
 N-{4-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-カルボニル]-フェニル}アセタミド
 [4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
 -(4-メタンスルホニルフェニル)メタノン

2-(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]エタノン
 2-(4-メトキシフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-エタノン
 (3-ジメチルアミノフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン
 N-{4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-カルボニル]-フェニル}-アセタミド
 (4-メタンスルホニルフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン
 2-(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-エタノン

ビフェニル-4-イル-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン
 (3,4-ジクロロフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン
 (4-tert-ブチルフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン
 ピリジン-4-イル-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン
 (5-ヒドロキシピラジン-2-イル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン
 (5-クロロ-6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン
 3-(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン
 (1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-2-イル)-(4-メトキシフェニル)メタノン
 (1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-2-イル)-(4-クロロフェニル)メタノン

メタノン

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)(1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-2-イル)メタノン
 1-(1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-2-イル)-3-フラン-3-イルプロペノン
 1-(1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)プロペノン
 1-(1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-オン
 1-(1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル)エタノン

(5-クロロチオフェン-2-イル)-(4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)メタノン

(5-クロロチオフェン-2-イル)-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-メタノン

(5-クロロチオフェン-2-イル)-[4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)メタノン

(4-ヒドロキシメチルフェニル)-(4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)メタノン

[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-ヒドロキシメチルフェニル)-メタノン

[4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
(4-ヒドロキシメチルフェニル)-メタノン

(4-クロロフェニル)-(4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)メタノン

(4-クロロフェニル)-(4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-メタノン

(4-クロロフェニル)-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)メタノン

(4-クロロフェニル)-[4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-メタノン

(4-メトキシフェニル)-[4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-メタノン

(4-メトキシフェニル)-(4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-メタノン

[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
(4-メトキシフェニル)-メタノン

[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
(4-メトキシフェニル)-メタノン

3-(4-メトキシフェニル)-1-(4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-プロペノン
 (5-クロロチオフェン-2-イル)-(4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)メタノン
 3-(4-メトキシフェニル)-1-(4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-プロペノン
 1-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-3-(4-メトキシフェニル)-プロペノン
 3-(4-メトキシフェニル)-1-(4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-プロペノン
 (4-ジメチルアミノフェニル)-(4-フェイル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-メタノン
 (4-ジメチルアミノフェニル)-(4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-メタノン
 (4-ジメチルアミノフェニル)-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン
 (4-ジメチルアミノフェニル)-[4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン
 (1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-メタノン
 (1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-メタノン
 (4-フルオロフェニル)-(4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-メタノン
 (4-フルオロフェニル)-(4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-メタノン

c]ピリジン-5-イル)-メタノン

[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-フルオロフェニル)-メタノン

(4-フルオロフェニル)-[4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン

(4-プロモフェニル)-(4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)メタノン

(4-プロモフェニル)-(4-フェニル-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)メタノン

(4-プロモフェニル)-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン

(4-プロモフェニル)-[4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン

3-フラン-3-イル-1-(4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)プロペノン

3-(3-フラン-3-イル)-1-(4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-プロペノン

1-[1-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-3-(3-フラン-3-イル)-プロペノン

3-(3-フラン-3-イル)-1-[4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-プロペノン

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
(4-ヒドロキシフェニル)-メタノン、低極性のエナンチオマー、

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
(4-ヒドロキシフェニル)-メタノン、高極性のエナンチオマー、

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、低極性のエナンチオマー、

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、高極性のエナンチオマー、

5-クロロチオフェン-2-イル)-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル]-メタノン

(4-クロロフェニル)-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル]-メタノン

(4-メトキシフェニル)-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル]-メタノン

3-(4-メトキシフェニル)-1-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル]プロペノン

3-フラン-3-イル-1-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル]プロペノン

(4-トリフルオロメトキシフェニル)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン

(7-メトキシベンゾフラン-2-イル)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン

ベンゾフラン-2-イル-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン

3-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-プロペノン

3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-プロペノン

6,7-テトラヒドロ-チニノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン

3-(3-メトキシフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-プロペノン

3-(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-プロペノン

3-(4-メトキシフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロパン-1-オン
 3-(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロパン-1-オン。

本発明の化合物は、血糖正常化剤(normoglycaemic agents: 即ち、高／低血糖状態から、血糖レベルを正常化することが可能な化合物)であり、これは、グルコース-6-ホスファターゼ触媒酵素活性と相互作用し、それ故に、それらは、内分泌系の種々の疾患、特に、炭水化物代謝、及び特にグルコース代謝に関連する疾患、例えば、高血糖症、真性糖尿病、特に、網膜症、ニューロパシー、ネフロパシー、並びにミクロ及びマクロ血管障害等の長期的な合併症を含むインスリン非依存性糖尿病(NIDDM)、並びに、例えばグルコース貯蔵疾患(ファン・ギールケ病の全ての型)に起因する低血糖症等を治療及び予防することにおいて有用である。更にその上、本発明の化合物は、糖尿病に関連する高脂血症、高血圧、肝臓及び胆汁の疾患、並びにアテローム性動脈硬化の予防的治療においても有用である。本発明の化合物は、グルコース-6-ホスファターゼ複合体(例えば、G-6-Pase触媒酵素)の活性の増加又は減少に関連する疾患の治療において、特に、有用である。

従って、もう1つの側面において、本発明は、一般式I、Ia、Ib、Icの化合物、又は治療学的に許容される物質として使用するための、好ましくは、高血糖症の治療及び糖尿病の治療若しくは予防において治療学的に許容される物質として使用するための、薬学的に許容されるその酸付加塩、又は前記で定義される通りの他の塩に関する。

その上、本発明は、また、式I、Ia、Ib及びIcの本発明の化合物を高血糖症の治療、及び糖尿病の治療又は予防に有用な薬物として使用することに関する。

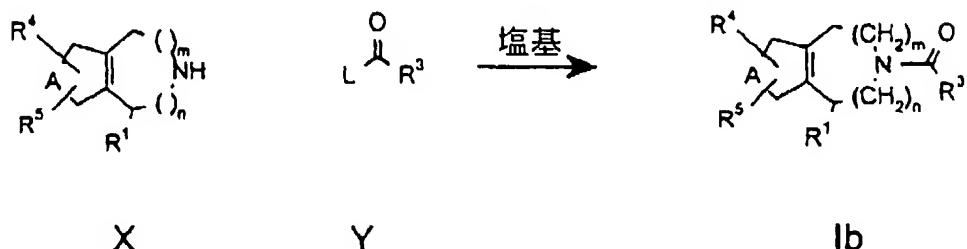
また、もう1つの側面において、本発明は、前述の化合物を製造する方法に關

する。一般式Iの化合物の製造方法は、以下を具備する：

方法A

R²がCOR³である場合：

式Xの化合物を式Yの化合物と反応し、一般式Ibの化合物を形成すること：

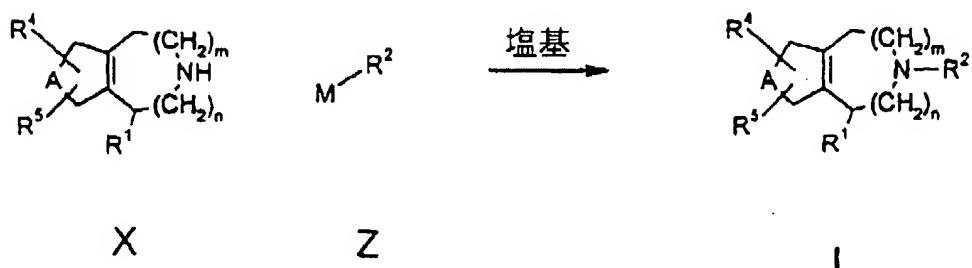


[ここで、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 n 及び m は、上記で限定した通りであり、 L は脱離基であり、且つ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、1-イミダゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1-ベンゾトリアゾリルオキシ、1-(4-アザベンゾトリアゾリル)オキシ、ペントフルオロフェノキシ、N-スクシニルオキシ、3,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-(1,2,3-ベンゾトリアジニル)オキシ、 R^3COO (ここで、 R は上記の通り)から選択されるか、又はアシリ化反応において脱離基として作用することが公知の他の何れかの脱離基である。塩基は、不在であっても(即ち、化合物Xが、塩基として作用する)、トリエチルアミン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン、N-メチルモルホリン、2,6-ルチジン、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カエシウム(caesium carbonate)、又はアシリ化反応において有用であることが知られた他の何れかの塩基である。]

方法B

R^2 は任意に置換された C_{1-6} アルキル又はアラルキルである場合：

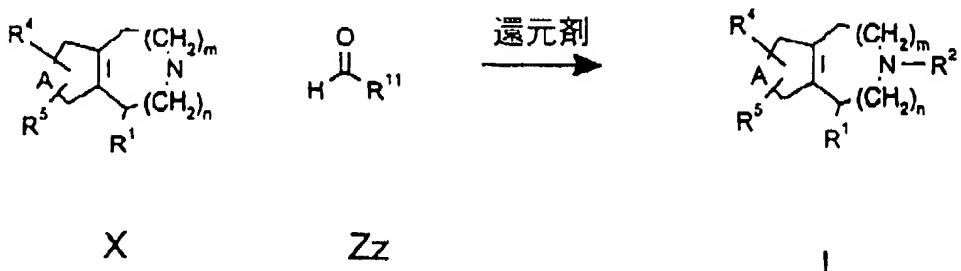
a) 式Xの化合物と、式Zの化合物をアルキル化反応で反応し、一般式式Iの化合物を形成すること：



[ここで、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 n 及び m は、上記の通り、Mは脱離基であり、且つ塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、P-トルエンスルホニルオキシから選択されるか、又はアルキル化反応において脱離基として作用することが知られる他の何れかの基である。塩基は、不在であっても(即ち、化合物Xが、塩基として作用する)、トリエチルアミン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン、N-メチルモルホリン、2,6-ルチジン、2,2,6,6-テトラメチルビペリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カエシウム(caesium carbonate)、又はアルキル化反応において有用であることが知られた他の何れかの塩基である。]

方法C:

式Xの化合物と式Zzのアルデヒドを、アルキル化反応で反応し、一般式Iの化合物を形成する：



[ここで、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 n 及び m は上記の通り、 R^{11} は、 R^2 の定義の通りであるが、1炭素原子分短い。還元剤は、以下のリストから選択される： NaCNBH_3 、 NaBH(OAc)_3 、ジボラン、 BH_3 複合体類(例えば、テトラヒドロフラン又はジメチルスルフィド等)、金属ナトリウム、若しくは H_2 /触媒、又は還元アルキル化反応において有効であることが知られる何れかの還元剤である。]

或いは、式I、Ia、Ib及びIcの化合物は、当業者に認められた手順により、公知の化合物又は準備可能な中間体から製造してもよい。

出発物質は、公知の化合物類、又は公知の化合物の製造に類似した方法、若し

くはツッパーらにより記述された公知の方法に類似する方法で製造できる化合物の何れかである(Tupper D.E.ら,J.Heterocyclic Chem.,33,1123-9(1996),Stokke r G.E.,Tetrahedron Lett.,37,5453-6(1996),Nakagawa,M.ら,Chem.Pharm.Bull.,41,287-91(1993),Singh H.ら、Heterocycles,23,107-10(1985),Skinner W.A.ら、Can.J.Chem.,43,2251-3(1965)P.Kumarら,J.Heterocyclic Chem.,19,677-9(198 2),L.K.Lukanovら、Synthesis,1987,204-6,A.L.Stanley & S.P.Stanforth,J.Het erocyclic Chem.,31,1399-1400(1994),A.K.Boseら、J.Org.Chem.,56,6968-70(1 991),K.Kementaniら、Heterocycles,3,311-41(1975),E.Domonguezら、Tetrahedr on,43,1943-8(1987),J.B.Bremnerら、Aust.J.Chem.,41,1815-26(1988),M.J.O'Do nnellら、Tetrahedron.Lett.,23,4259-62(1982))。

薬理学的方法

ブタ肝臓ミクロソームからのグルコース-6-ホスファターゼ(G-6-Pase)触媒酵素

活性を阻害する化合物の能力は、以下の方法で試験した：

ブタ肝臓ミクロソームを、250mMの蔗糖、1mMのEDTA、25mMのHEPES、及び250mg /lのバシトラシンを含有する緩衝液(pH7.5)中で、本質的には、アリオンらの方法(Arlon,Lange & Walls,1980)の通りに調製した。ミクロソームは、使用するまで-80°Cで保存した。

測定前に、ミクロソームをトリトンX-100(0.04%)で処理した(「崩壊ミクロソーム:disrupted microsomes」)。G-6-Pase活性は、0.5mMのグルコース-6-ホスファターゼ、30mMのMES(pH6.5)、試験化合物及び崩壊ミクロソーム(0.05mg)を含有す る総量325μL中で、6分間、30°Cでアッセイを行なった。反応を、100μLのシグマリン試薬(cat no 360-3C)を添加することにより停止した。この混合物を2分間放置し、吸光度(A)を340nmで測定した。全ての測定値をプランクで補正した。阻害効果は、コントロールの値のパーセンテージとして表し、即ち、IC₅₀は、50% 阻害を示す化合物の濃度である。

本発明の化合物は、IC₅₀値が、好ましくは100μM未満、より好ましくは10μM 未満、更により好ましくは1μM未満、更により好ましくは100nM未満に相当する

グルコース-6-ホスファターゼ阻害活性を有することにより特徴付けられる。

本発明の化合物は、広範囲の用量に亘り有効である。一般的に、1日当たり約0.05から約1000又は5000mg、好ましくは約0.1から約500mgの用量で満足な結果が得られる。最も好ましい用量は、1日当たり約5mgから約200mgである。的確な用量は、投与様式、投与される化合物の形態、治療されるべき患者及び治療されるべき患者の体重、並びに担当する医師又は獣医師の選択及び経験によるであろう。

本発明の薬学的組成物の投与量単位は、典型的に、1日当たり、0.05mgから1000mg、好ましくは0.1mgから500mg、又は好ましくは5mgから200mgの活性成分を含み、前記活性成分は、好ましくは、ここに記載した通りの新規4,5,6,7-テトラヒドロ-チニノ[3,2-c]ピリジン誘導体、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基を有した薬学的に許容されるその塩、又は何れかの光学異性体、若しくはラセミ混合物を含む光学異性体の混合物、又はその何れかの互変体であり；或いは、活性成分は、前に記載した4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピラジン誘導体、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基を有した薬学的に許容されるその塩、又はそ

の何れかの光学異性体、若しくはラセミ混合物を含む光学異性体の混合物、又はその何れかの互変体である。

投与経路は、該活性化合物を適切又は所望する作用部位に有効に運ぶ如何なる経路でもよく、例えば、経口、鼻、肺、経皮、又は非経口(例えば、直腸)、蓄積(depot)、皮下、静脈内、尿道内、筋肉内、肺内、鼻腔内、眼科用溶液又は軟膏であるが、経口経路が好ましい。

任意に、本発明の薬学的組成物は、式Iの化合物を、異なる活性を示す1以上の化合物(例えば、血漿脂質低下化合物、スルホニルウレア様化合物又は糖尿病治療に有用な他の経口剤、又は他の薬学的活性物質等)と組み合わせて含有してもよい。

本発明の化合物を含有する薬学的組成物は、例えば、レミングトン(Remington :The Science and Practise of Pharmacy, 19th Ed. 1995)に記載されるような從

來の技術により製造されてもよい。該組成物は、例えば、カプセル、錠剤、噴霧剤、液剤、懸濁液又は局所適用剤等の從来の形態をとってもよい。

典型的な組成物は、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される酸付加塩若しくは金属塩を、薬学的に許容される賦形剤等(担体若しくは希釈剤であってもよく、又、担体により希釈されてもよい)と共に含有してもよく、又はカプセル、サシェット(sachet)、紙若しくは他の容器の形態を取り得る担体中に封入してもよい。該組成物を製造する場合、薬学的組成物を製造するための從来の技術を使用してもよい。例えば、通常、活性化合物は担体と混合され、若しくは担体により希釈され、又はアンプル、カプセル、サシェット、紙若しくはその他の容器の形態にある担体中に封入されるであろう。該担体が希釈剤として提供される場合、それは、活性化合物のベヒクル、賦形剤、基剤として機能する固体、半固体又は液体物質であってよい。該活性化合物は、例えば、サシェット等の顆粒状固体容器に吸着することが可能である。適切な担体の例は、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシエトキシル化ひまし油、ゼラチン、乳糖、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、珪酸、脂肪酸モノグリセリド及びジグリセリド、ベンタエリスリトール脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース及びポリビニルピロリドン等である。同様に、担体又は希釈剤は、当該

分野で公知の何れかの持続性放出物質、例えば、グリセリルモノステアレート、又はグリセリルジステアレート等を、単独で、又はワックスと混合して含有してもよい。該処方は、潤滑剤、乳化剤及び懸濁剤、保存剤、甘味剤又は香味剤を含有してもよい。本発明の処方は、患者に投与した後で、該活性成分が、急激に放出、持続して放出、又は徐放されるようにするために、当該分野で周知の方法を使用することにより何れかのガレン投与量形態(galenic dosage form)に処方してもよい。該薬学的製剤は、所望に応じて、滅菌することも可能であり、また、補助剤、乳化剤、浸透圧に影響する塩、緩衝剤及び/又は着色用物質等[これらは該活性化合物と有害に反応しない]と混合することも可能である。

投与、好ましくは鼻用投与のために、該製剤は、液体担体、特に噴霧適用の水

性担体に溶解又は懸濁した式I、Ia、Ib、又はIcの化合物を含有してもよい。該担体は、プロピレングリコール等の可溶化剤、界面活性剤、レクチン(ホスファチジルコリン)若しくはシクロデキストリン等の吸収増加剤、又はパラベン等の保存剤等の添加剤を含有してもよい。腸管外投与に特に適切であるのは、注射用液剤又は懸濁剤、好ましくはポリヒドロキシル化ひまし油に溶解した該活性化合物を含む水溶性溶液である。タルク及び／又は炭水化物担体又は結合剤等を有する錠剤、糖衣錠、又はカプセルは、特に、経口投与に適切である。錠剤、糖衣錠又はカプセルに好ましい担体は、乳糖、トウモロコシデンプン及び／又はジャガイモデンプンを含む。シロップ剤又はエリキシル剤は、甘味のあるベヒクルが使用される場合に使用することができる。

本方法で使用するのに適切な典型的な錠剤は、従来の錠剤化技術により製造してよく、以下を含有する：

コア：

活性化合物(遊離化合物又はその塩として)	5. 0 m g
コロイド状二酸化シリコン(アエロシリル; Aerosil)	1. 5 m g
セルロース、微晶性(アビセル; Avicel)	7 0 m g
修飾セルロースガム(Ac-Di-Sol)	7. 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	A d.

コーティング：

H P M C	約 9 m g
• My w a c e t t 9 - 4 0 T	約 0. 9 m g
• フィルムコーティングのための可塑剤として使用されるアシル化モノグリセリド。	

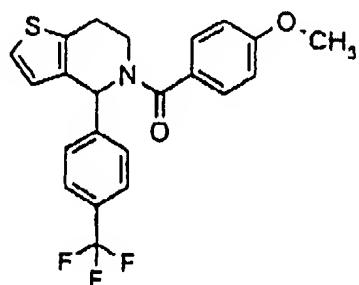
それらの高度な活性のために、本発明の化合物は、上述された種々の疾患、特に、高インスリン血症及び糖尿病等の内分泌系の疾患を治療、予防、消失、緩和又は改善すること等を必要とする哺乳動物に対して投与されてよい。そのような哺乳動物は、身近なペット等の飼い慣らされた動物と、野生動物等の飼い慣らされていない動物との両方を含む。好ましくは該哺乳動物はヒトである。

例

式I、Ia、Ib及び／又はIcの化合物を製造する方法、並びにそれらを含む製剤を、以下の例で更に説明するが、これに限定されるべきものではない。

例1：

[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-メトキシフェニル]-メタノン、(化合物5)の製造



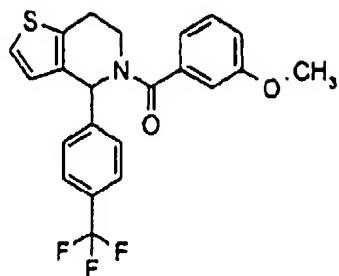
4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン(100mg、0.35mmol)をジクロロメタン(0.5mL)中に溶解し、トリエチルアミン(0.5mL)を添加した。この溶液に、ジクロロメタン(0.5mL)中に溶解したp-アニソイルクロリド(60mg、0.35mmol)を1度に添加した。この混合物を濾過し、蒸発し、148mg(100%)の表題化合物を得た。

MS (エレクトロスプレー) : m/z 418 (M + 1)

HR-MS : 計算値 C₂₂H₁₈F₃N O₂S : 417.1010, 実測値 : 417.0999

例2：

[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[3-メトキシフェニル]-メタノン、(化合物8)の製造



4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン(100mg、0.35mmol)をジクロロメタン(1ml)中に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(0.5ml)を添加した。この溶液にm-アニソイルクロリド(50μL、0.35mmol)を添加した。その混合物を、一晩振盪し、蒸発して表題化合物を得た。

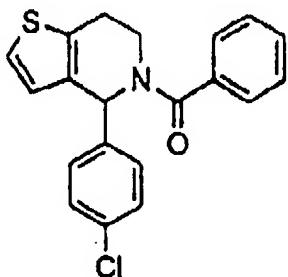
MS (エレクトロスプレー) : m/z 418 (M+1)

HR-MS : 計算値 C₂₂H₁₈F₃N O₂S : 417.1010, 実測値 : 417.1020.

例3 :

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イ

ル]-フェニルメタノン、(化合物11)の製造



安息香酸(46mg、0.38mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(55mg、0.41mmol)をジクロロメタン(1mL)及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)の混合物に溶解した。N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(79mg、0.41mmol)を添加し、その混合物を0.5時間、室温で振盪した。ジクロロメタン(0.5mL)に溶解された4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン(100mg、0.38mmol)を添加し、その混合物を1000 rpmで、3時間振盪した。水(1mL)を添加し、その混合物を1000 rpmで1晩、室温で振

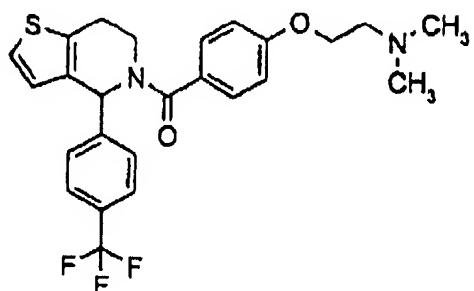
過した。その有機相を蒸発し、129mg(97%)の表題化合物を油状物質として得た。

MS(エレクトロスプレー) : m/z 354 (M+1)

HR-MS: 計算値 C₂₀H₁₆C₁NOS : 353.0641, 実測値 : 353.0646

例4 :

(4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル)-[4(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物14)の製造



4-ヒドロキシ安息香酸メチル(10g、66mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(200mL)に溶解した。炭酸カリウム(45g、0.33mmol)と2-クロロ-N,N-ジメチルエチルアミン塩酸塩(14.2g、99mmol)を添加し、得られたその混合物を室温で、7日間、勢い

よく攪拌した。更なる2-クロロ-N,N-ジメチルエチルアミン塩酸塩(3g、20mmol)を添加し、室温での攪拌を2日間続けた。その反応混合物を、水(600mL)に注ぎ入れ、酢酸エチルでの抽出(2×200mL)、合わせた有機相の水(200mL)による洗浄、MgSO₄上の乾燥及び蒸発により、11.9g(81%)の4-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸メチルを油状物質として得た。

上記の安息香酸エステル(11.9g、53mmol)を5Nの塩酸に溶解し、その混合物を、還流温度で2日間加熱した。冷却、濾過及び水による洗浄により、8.63g(66%)の4-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸塩酸塩を結晶として得た。

上記の安息香酸(93mg、0.38mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)に懸濁し

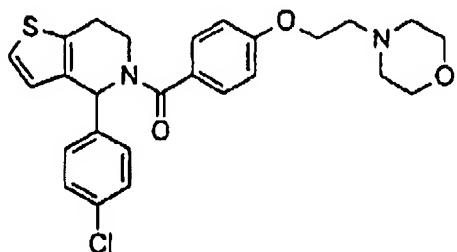
た。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(55mg、0.42mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(79mg、0.42mmol)、及びトリエチルアミン(106 μ L、0.76mmol)を添加し、得られた混合物を、1000 rpmで、1.5時間振盪した。4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン(108mg、0.38mmol)を添加し、得られた混合物を1000 rpmで3時間振盪した。水(2mL)と酢酸エチル(1mL)を添加し、得られた混合物を1000 rpmで15分間振盪した。その有機相を蒸発し、144mg(80%)の表題化合物を油状物質として得た。

MS (エレクトロスプレー) : m/z 475.0 (M+1)

HR-MS : 計算値 C₂₅H₂₅F₃N₂O₂S : 474.1588, 実測値 : 474.1580.

例5 :

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-メタノン、(化合物17)の製造



4-ヒドロキシ安息香酸メチル(10g、66mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(200mL)に溶解した。炭酸カリウム(45g、0.33mol)と、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(18.3g、99mmol)を添加し、得られた混合物を室温で5日間、激しく攪拌した。得られた混合物を水(500mL)に注ぎ入れ、酢酸エチルでの抽出(2×250mL)、合わせた有機相の水(200mL)による洗浄、MgSO₄上での洗浄及び蒸発により、16.8g(96%)の4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)安息香酸メチルを油状物質として得た。

上記の安息香酸エステル(16.8g、63mmol)を5Nの塩酸に溶解し、その混合物

を還流温度で16時間加熱した。冷却、濾過及び水による洗浄により、15.6g(86%)の4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)安息香酸塩酸塩を結晶として得た。

上記の安息香酸(111mg、0.38mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)に懸濁した。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(55mg、0.42mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(79mg、0.42mmol)、及びトリエチルアミン(106 μ L、0.76mmol)を添加し、得られた混合物を1000 rpmで、1.5時間振盪した。4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン(100mg、0.38mmol)を添加し、得られた混合物を1000 rpmで3時間振盪した。水(2mL)と酢酸エチル(1mL)を添加し、得られた混合物を1000 rpmで15分間振盪した。その有機相を蒸発し、122mg(66%)の表題化合物を油状物質として得た。

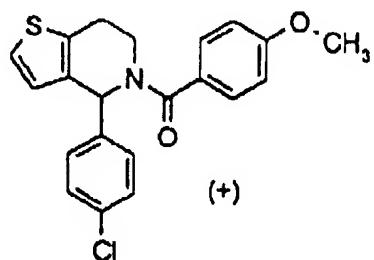
MS (エレクトロスプレー) : m/z 483.0 (M+1)

HR-MS : 計算値 C₂₆H₂₇C₁N₂O₃S : 482.1431, 実測値

: 482.1430.

例6 :

(+)-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-(4-メトキシフェニル)-メタノン、(化合物1)の製造



[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-(4-メトキシフェニル)-メタノン(30mg)をn-ヘプタンと2-プロパノールの1:1の混合物(5mL)に溶解し、21.1×250mmの(R,R)-Whelk-Oカラム(Regis)を使用したHPLC(2つの溶出時間)で分画した。このカラムを、n-ヘプタンと2-プロパノールの1:1の混合物で、12mL/minの流速で、イソクラティックに(

isocratically)溶出し、画分は、0.8ml/mを対応して回収した。溶出されるエナンチオマーは、225nmの波長での吸光度を測定することにより分光器により検出された。2つの溶出ピーク、即ち、1つは T_r 44-50分に一致し、1つは T_r 62-72分に一致するピークが検出された。 T_r 44-50分に一致する2つの溶出時間からの画分を分離してプールし、蒸発し、12.1mgの表題化合物を得た。

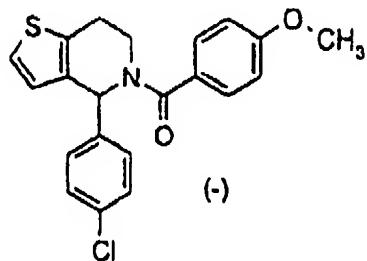
100% ee(4.6×250mmの(R,R)-Whelk-Oカラムを使用し、n-ヘプタンと2-プロパノールの1:1の混合物で、流速1ml/minで溶出したHPLCにより決定した。溶出サンプルは、225及び245nmで分光器によりモニターした。 T_r 15.5min)。

100% ee(Determined by HPLC using a 4.6×250mm(R,R)-Whelk-Oカラムを

使用し、n-ヘプタンと2-プロパノールの1:1の混合物で溶出するHPLCにより測定した。流速1ml/min。溶出サンプルは、225及び245nmで分光器によりモニターした、 T_r 15.5min)。

例7：

(-)-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-(4-メトキシフェニル)-メタノン、(化合物2)の製造



T_r 62-72minに一致する例6の2つの溶出時間からの画分を、分離してプールし、蒸発して、12.5mgの表題化合物を得た。

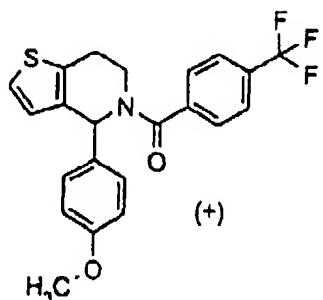
98% ee(例6に記載した通りの条件、 T_r 20.8min)。

光学旋光、パーキン・エルマー旋光計(モデル241)を使用：

$$[\alpha]^{20} = -170.0 \quad (c = 0.25, \text{酢酸エチル})$$

例8：

(+)-[4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン、(化合物3)の製造



[4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン(17mg)を、酢酸エチル、n-ヘ
ブタン及び2-プロパノールの1：2：2の混合物(2.5mL)に溶解し、21.1×250mm
(R,R)-Whelk-Oカラム(Regis)を使用したHPLCにより分画した。前記カラムを
、n-ヘブタンと2-プロパノールの1：1の混合物で、流速1.0mL/minで、
イソクラティックに溶出し、画分は、1min/画分に対応するように回収した
。溶出されるエナンチオマーは、225nmの波長での吸光度を測定することに
より分光的に検出された。2つの溶出ピークが決定され、1つはT_r27-32minに
一致し、1つはT_r62-74minに一致する。T_r27-32minに一致す
る画分をプールし、蒸発し、7.1mgの表題化合物を得た。

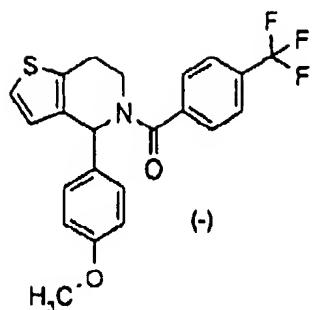
100% ee(4.6×250mm(R,R)-Whelk-Oカラムを使用し、n-ヘブタンと2-プロ
パノールの1：1の混合物を用い、流速1mL/minで溶出するHPLCによ
り測定した。溶出サンプルは、225及び245nmで分光器によりモニターし
た。T_r9.2min)。

光学旋光、パーキン・エルマー旋光計(モデル241)を使用：

$$[\alpha]^20 = +175.4 \quad (c = 0.142, \text{ 酢酸エチル})$$

例9：

(-)-[4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
(4-トリフルオロメチルフェニル)-メタノン、(化合物4)の製造



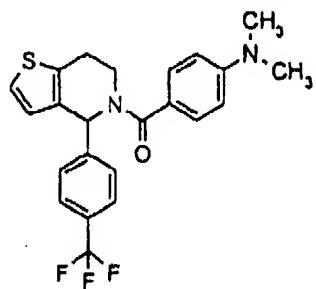
T_r 62-74minに一致する例8の2つの溶出時間からの画分を、分離してプールし、蒸発して6.8mgの表題化合物を得た。

> 99.5% ee (例8に記載の通りの条件、T_R 17.0 min)

$[\alpha]^{20} = -170.6$ (C = 0.136, 酢酸エチル)

例 1.9

[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2,-c]ピリジン-5-イル]-(4-ジメチルアミノフェニル)-メタノン、(化合物20)



4-ジメチルアミノ安息香酸(0.20g、1.2mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、1-ヒドロギシベンゾトリアゾール(0.20g、1.5mmol)を添加した。

得られた混合物に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸

塩(0.28g、1.5mmol)を添加し、その混合物を室温で15分間攪拌した。4-(4-ト
リフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン(0.4
1g、1.5mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.42ml、2.4mmol)を添加し
、その混合物を室温で16時間攪拌した。水(2ml)を添加し、その混合物を酢酸
エチルで抽出した(2×5ml)。合わせた有機抽出物を、飽和塩化ナトリウム水溶液

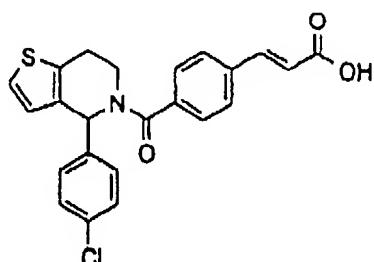
(4ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、真空中で濃縮して表題化合物を得た。

MS(エレクトロスプレー) : m/z 431 (M+1)

HPLC(方法B) : R_t = 29 min

例11

3-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-カルボニル]フェニルアクリル酸、(化合物21)



(E)-4-(2-tert-ブトキシカルボニルビニル)安息香酸(0.36g、1.4mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1-hydroxybenzotriazole : 0.20g、1.4mmol)とN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.28g、1.4mmol)を添加し、その混合物を室温で20分間攪拌した。4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン(0.30g、1.2mmol)及びN-エチル-N,N'-ジイソプロピルアミン(420μl、2.4mmol)を該混合物に添加し、室温での攪拌を16時間維持した。その混合物を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(3×50ml)で抽出した。合わせた有機相抽出物を飽和塩化ナ

トリウム(80ml)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。その残渣を、酢酸エチルとヘプタン(1:2)の混合物で溶出するシリカゲル(60ml)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。これにより、0.56g(97%)の3-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-カルボニル]フェニルアクリル酸tertブチルエステルを油状物質として得た。

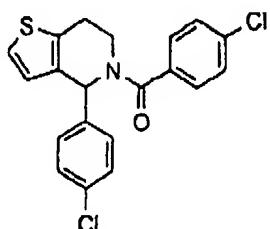
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.50(9H, s), 2.8-3.1(2H, m), 3.25(1H, m), 3.65(1H, m), 6.58(1H, d), 6.78(1H, bs), 6.87(1H, d), 7.3-7.45(7H, m), 7.60(1H, d), 7.77(2H, d).

上記のtert-ブチルエステル(0.3g、0.62mmol)をジクロロメタン(3ml)中に溶解し、その混合物を0℃に冷却した。0℃で、トリフルオロ酢酸(3ml)を添加し、その混合物を0℃で30分間攪拌した。その混合物を真空下で濃縮した。その残渣をジクロロメタン(5ml)に溶解し、真空下で濃縮し、メタノール(5ml)中に再び溶解し、更に真空下で濃縮した。残渣の10.6mgを750μlメタノールに溶解し、305/306親/従属ポンプ、117UV検出器及びフラクションコレクターを具備したギルソンバイナリーグラジエントHPLCシステム(Gilson binary gradient HPLC system)を用いて分取HPLCにより精製した。溶出サンプルは、210及び225nmで検出された。流速は15ml/minであった。該カラムは20°250mmODS 10μm(YMC)で、アセトニトリル(溶媒B)と、0.05%のTFAを添加した脱イオン水(溶媒A)とで、30分間を通して45%Bから100%Bまでのグラジエントで溶出した。T_r 12-14minに相当する画分をプールし、8.3mgの表題化合物を得た。

MS : m/z 424 (M+1)

例12：

(4-クロロフェニル)-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物22)、低極性のエナンチオマー



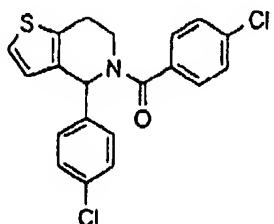
(4-クロロフェニル)-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン(4.1mg)を、酢酸エチルとヘプタンと2-プロパ

ノール(3.5ml)との1:2:4の混合物に溶解し、21.1×250mm(R,R)-Whelk-Oカラム(Regis)を使用したHPLCにより分画した。該カラムを、ヘプタンと2-ブロパノールの1:1の混合物で、流速10ml/minで、イソクラティックに溶出し、画分を1min/画分に相当するように回収した。溶出したエナンチオマーは、225nmの波長の吸光度を測定することにより分光器により検出した。2つの溶出ピーク、即ち、1つは T_R 28-32minに相当し、1つは T_R 51-58minに相当するピークが検出された。 T_R 28-32minに相当する画分をプールし、蒸発して1.8mgの表題化合物を得た。

100% ee(4.6×250mm(R,R)-Whelk-Oカラムを使用し、n-ヘプタン:2-ブロパノール(1:1)で溶出するHPLCにより測定し、流速は1ml/min、溶出サンプルは、225nm、 T_R 9.9minで分光器によりモニターした)。

例13：

(4-クロロフェニル)-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,1-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物23)、高極性エナンチオマー

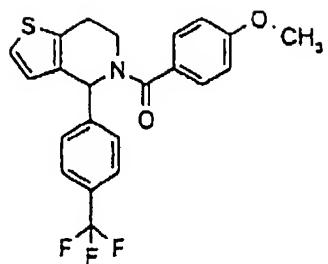


T_R 51-58minに相当する例12からの画分をプールし、蒸発し、2.6mgの表題化合物を得た。

99.5% ee(例12で記載した通りの条件、 T_R 15.5min)。

例14

[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-メトキシフェニル]-メタノン、(化合物24)、低極性エナンチオマー。



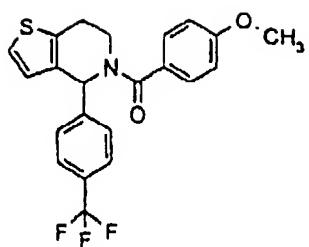
[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-メトキシフェニル]-メタノン(1.1. 2 mg)をヘプタンと2-プロパノールとの1:1の混合物(2 ml)に溶解し、HPLCにより21.1×250m m(R,R)-Whelk-Oカラム(Regis)を用いて分画した。該カラムをヘプタンと2-プロパノールの1:1の混合物で、10 ml/minの流量でイソクラティックに溶出し、画分は1 min/画分に対応して回収した。その溶出したエナンチオマーを
225

nmの波長での吸光度を測定することにより分光器により検出した。2つの溶出ピーク、即ち、1つは T_R 4.0-4.3 minに相当し、1つは T_R 5.5-5.9 minに相当するピークを検出した。 T_R 4.0-4.3 minに相当する画分をプールし、蒸発し、4.0 mgの表題化合物を得た。

>99% ee(4.6×250 mm(R,R)-Whelk-Oカラムを使用し、ヘプタンと2-プロパノールの1:1の混合液で溶出するHPLCにより測定し、流速は1 ml/minであり、溶出したサンプルは、225と245 nmで分光器によりモニターした、 T_R 12.6 min)。

例15

[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-メトキシフェニル]-メタノン、(化合物25)、高極性エナンチオマー



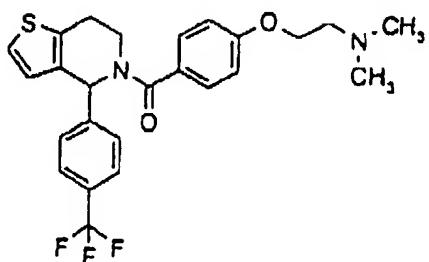
T_R 55-59 minに相当する例14からの画分をプールし、蒸発して、4.0 mgの表題化合物を得た。

99% ee(例14に記載した条件、 T_R 16.4 min)。

例16

[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル]-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物2
6

)、低極性エナンチオマー。



[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル]-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン(ca. 20 mg)を、ヘプタンと2-プロパノールの1:1の混合物(1 ml)に溶解し、20×250 mm Chiralcel ODカラムを使用したHPLCで分画した。そのカラムを、ヘプタンと2-プロパノールとジエチルアミンとの7:3:0.01の混合物で、イソクラティックに溶出し、流速は6 ml/minであり、画分は、1 ml/画分に相当して回収した。溶出したエナンチオマーは、225 nmの波長で吸光度を測定することにより分光器により検出した。2つの溶出ピーク、即ち、1つは T_R 20-25 minに相当し、1つは T_R 27-33 minに相当するピークを検出

した。T_r 20 - 25 min に相当する画分をプールし、蒸発し、8.4 mg の表題化合物を得た。

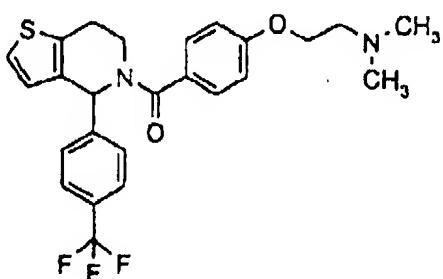
>99.9% ee(4.6×250mmのChiralcel ODカラムを使用してヘプタンと2-プロパノールとジエチルアミンとの70:30:0.07の混合物で溶出するHPLCにより測定し、流速は0.4 ml/min であり、溶出サンプルは、225及び245 nmで、分光器によりモニターした。T_r 15.4 min)。

例17：

[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル]-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物2

7

)、高極性エナンチオマー

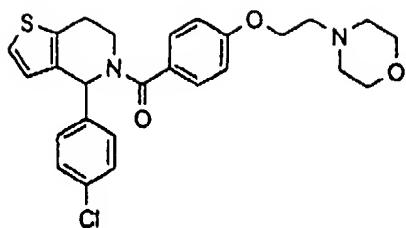


T_r 27 - 33 min に相当する例16からの画分をプールし、蒸発して 8.9 mg の表題化合物を得た。

>99% ee(例16に記載の条件、T_r 20.1 min)。

例18：

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-メタノン、(化合物28)、低極性エナンチオマー



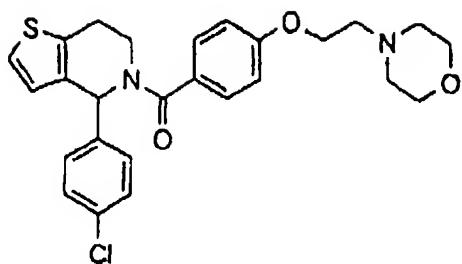
[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-メタノン(ca.10mg)を3mlのヘプタンと2-ヘプタノールと酢酸エチルとジエチルアミンとの15:15:1.0:2の混合物(3ml)に溶解し、20×250mmのChiralcel ODカラムを使用したHPLC

Cにより分画した。そのカラムを、ヘプタンと2-プロパノールとジエチルアミンとの70:30:0.1の混合物で、流速6ml/minでイソクラティックに溶出し、画分を1min/画分に相当して回収した。その溶出エナンチオマーは225nmの波長での吸光度を測定することにより分光器により検出した。2つの溶出ピーク、即ち、1つは T_R 4.0-4.7minに相当する、1つは T_R 5.0-5.9minに相当するピークを検出した。 T_R 4.0-4.7minに相当する画分をプールし蒸発し、4.1mgの表題化合物を得た。

>99.9% ee(4.6×250mm Chiralcel ODカラムを使用し、ヘプタンと2-プロパノールとジエチルアミンとの70:30:0.07の混合物で溶出するHPLCにより測定し、流速は0.4ml/minであり、溶出サンプルは225nmで分光器によりモニターした、 T_R 22.9min)。

例19：

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-メタノン(化合物29)、高極性エナンチオマー

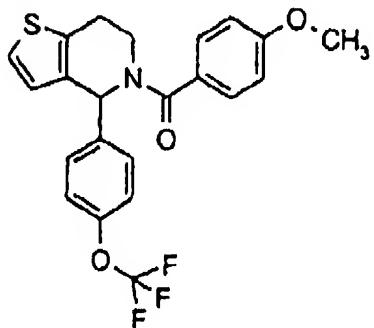


T_R 5.0 - 5.9 min に相当する例 18 からの画分をプールし、蒸発して 4.0 mg の表題化合物を得た。

98% ee (例 18 に記載した通りの条件、 T_R 2.8. 5 min)。

例 20 :

[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-メトキシフェニル]-メタノン、(化合物 30)、低極性エナンチオマー



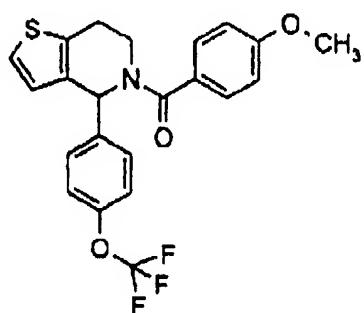
[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-メトキシフェニル]-メタノン(10mg)を2-プロパノール(0.5mL)に溶解し、21.1 × 250 mmの(R,R)-Whelk-Oカラム(Regis)を使用したHPLCにより分画した。該カラムを、ヘプタンと2-プロパノールの1:1の混合物で、流速10 ml/minでイソクラティックに溶出し、画分を、1 min/画分に相当するように回収した。溶出したエナンチオマーを波長225 nmで吸光度を測定することにより分光器により検出した。2つの溶出ピーク、即ち、1つは T_R 2.4 - 3.0 minに相当し、1つは T_R 4.1 - 4.7 minに相当するピークを検出した。 T_R 2.4 - 3.0 minに相当する画分をプールし、蒸発して、2

. 5 mg の表題化合物を得た。

> 99. 8 % ee (4.6×250mm(R,R)-Whelk-Oカラムを使用し、n-ヘプタンと2-ブロパノールの1:1の混合液で溶出したHPLCにより測定した。流速は1 ml/min。溶出サンプルを225と254 nmで分光器によりモニターした。Tr 12. 0 min)。

例21：

[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-(4-メトキシフェニル)メタノン、(化合物31)、高極性エナンチオマー



例20からのTr 4.1 - 4.7 minに相当する分画をプールし、蒸発して2. 3 mg の表題化合物を得た。

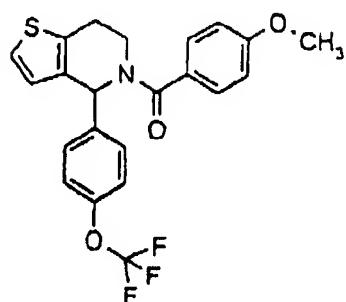
99. 1 % ee (例20に記載した通りの条件、Tr 15. 8 min)。

また、本発明の化合物は、パラレル合成、例えば、事実上、上記に記載した通りの方法、例えば、例3において記載した通りの方法等により製造することが可能である。活性エステル媒介アミドカップリング反応におけるアルコール成分として有効であることが公知の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール又はもう1つのヒドロキシアゾールの何れかを、該反応中に存在させることができあり、或いは、それはカルボン酸部分における置換に依存して削除され得る。これは、当業者によって認められるであろう。

本発明の化合物のパラレル製造の一般的な手段を、例22に示す。

例22：

[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]- (4-メトキシフェニル)-メタノン、(化合物32)



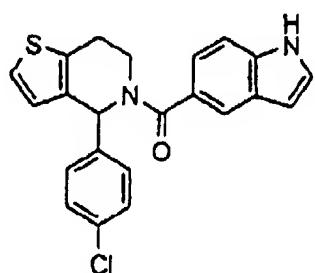
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド中の4-メトキシ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)に添加した。この溶液に、ジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中に1.73g)の0.25mlを添加した。その混合物を、一晩、室温で、1000rpmで振盪し、飽和NaCl(2ml)を添加し、酢酸エチルで抽出した(2×1ml)。合わせた有機抽出物を蒸発し、表題化合物を得た。

MS(エレクトロスプレー): m/z 434(M+1)

HPLC(方法B): R_t = 33.2 min

例23:

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]- (1H-インドール-5-イル)-メタノン、(化合物33)



N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-

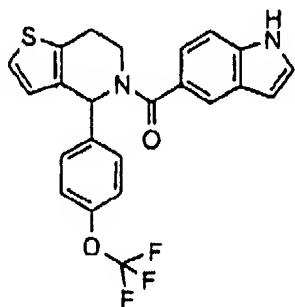
チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中のインドール-5-カルボン酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用して、例2の記載と同様に、表題化合物を得た。

MS(エレクトロスプレー): m/z 393(M+1)

HPLC(方法B): R_t = 30.7 min

例24:

(1H-インドール-5-イル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物34)



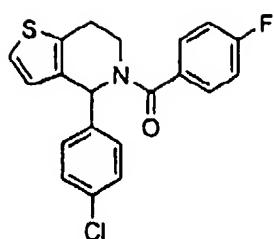
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中のインドール-5-カルボン酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用して、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

MS(エレクトロスプレー): m/z 443(M+1)

HPLC(方法B): R_t = 31.5 min

例25:

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
(4-フルオロフェニル)-メタノン、(化合物35)



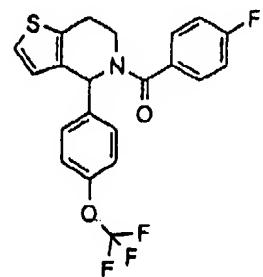
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-
チエノ[3,2-c]ピリジン溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムア-
ミド中の4-フルオロ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)及びジクロロメ-
タン中のN-(3-ジメチルアミノピロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁
液(8.3ml中で1.73g)を使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

MS(エレクトロスプレー): m/z 372(M+1)

HPLC (方法B) : $R_t = 32.6 \text{ min}$

例 2.6

[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-(4-フルオロフェニル)-メタノン、(化合物36)



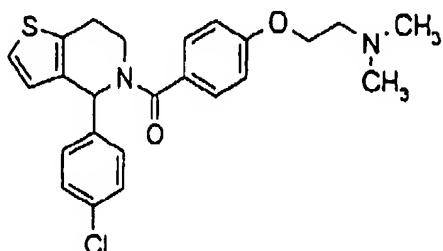
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-フルオロ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中に1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

MS(エレクトロスプレー): m/z 422(M+1)

HPLC (方法B) : $R_t = 32.2\text{ min}$

例27：

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-メタノン、(化合物37)



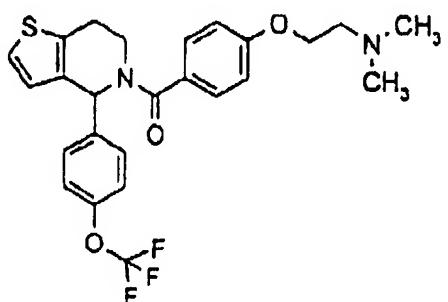
N,N -ジメチルホルムアミド中の4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M, 0.4ml, 0.15mmol)、 N,N -ジメチルホルムアミド中の4-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸塩酸塩の懸濁液(0.375M, 0.4ml, 0.15mmol)、トリエチルアミン($42\mu\text{l}$)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中の1.73g)の25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

MS(エレクトロスプレー) : $m/z = 441(M+1)$

HPLC (方法B) : $R_t = 23.4\text{min}$

例28：

[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物38)



N,N -ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-

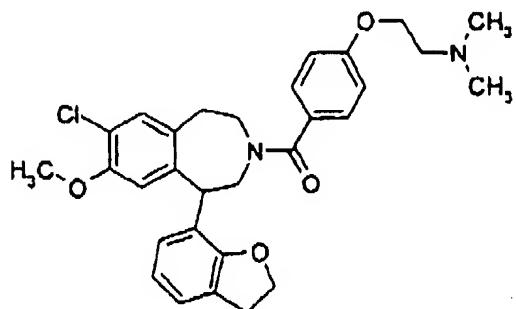
-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸塩酸塩の懸濁液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、トリエチルアミン(42 μ l)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中の1.73g)の0.25mlを使用して、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

M S (エレクトロスプレー) : m/z 491(M+1)

H P L C (方法B) : R_t = 24.9min

例29 :

[7-クロロ-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-8-メトキシ-1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル]-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル]-メタノン、(化合物39)



N,N-ジメチルホルムアミド中の7-クロロ-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-8-メトキシ-1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸塩酸塩の懸濁液(3.75M、0.4ml、0.15mmol)、トリエチルアミン(42 μ l)、及びジ

クロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用して、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

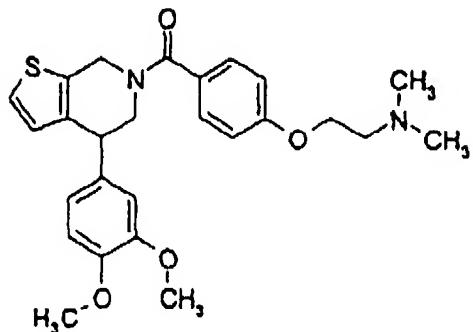
M S (エレクトロスプレー) : m/z 521(M+1)

H P L C (方法B) : R_t = 22.9min

=22.9min

例30：

[4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル]-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル]-メタノン、(化合物40)



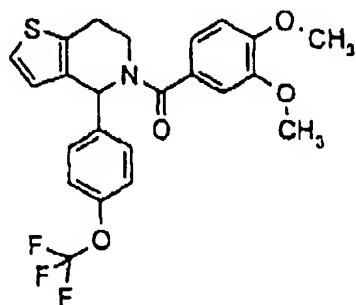
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジンの溶液(0.375M, 0.4ml, 0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸塩酸塩の懸濁液(0.375M, 0.4ml, 0.15mmol)、トリエチルアミン(42 μ l)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中の1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

MS(エレクトロスプレー) : m/z 467(M+1)

HPLC(方法B) : R_t = 18.1min

例31：

(3,4-ジメトキシフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン、(化合物41)



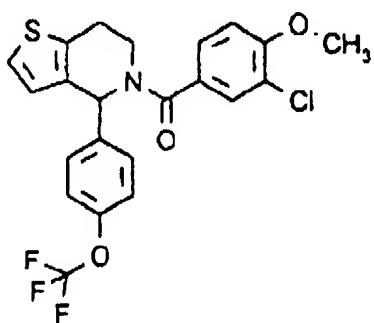
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の3,4-ジメトキシ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、ジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中の1.73g)の0.25mlを使用して例22の記載と同様に表題化合物を得た。

MS(エレクトロスプレー): m/z 464(M+1)

HPLC(方法B): R_t = 32.1min

例32

(3-クロロ-4-メトキシフェニル-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン、(化合物42)



N,N-ジメチルフォルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の3-クロロ-4-メトキシ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-ニチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

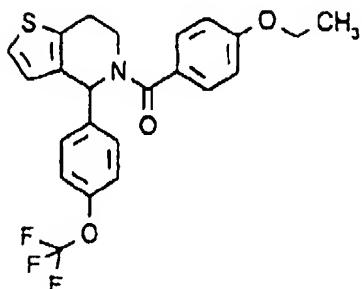
MS(エレクトロスプレー): m/z 468(M+1)

HPLC(方法B): R_t = 3.4 - 4 min

例33:

(4-エトキシフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラ

ヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン、(化合物43)



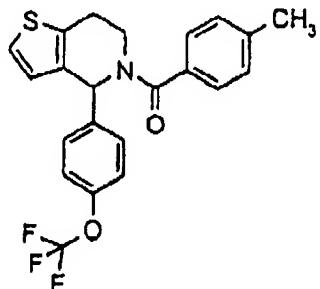
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の4-エトキシ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に、表題化合物を得た。

MS(エレクトロスプレー): m/z 448(M+1)

HPLC(方法B): R_t = 35.1min

例34:

(4-メチルフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン、(化合物44)



N,N-ジメチルフォルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の4-メチル安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中の1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載

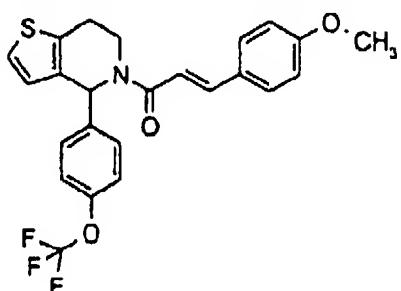
と同様に表題化合物を得た。

M S (エレクトロスプレー) : m/z 418(M+1)

H P L C (方法B) : R_t = 35.2min

例 3 5 :

3-(4-メトキシフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン、(化合物45)



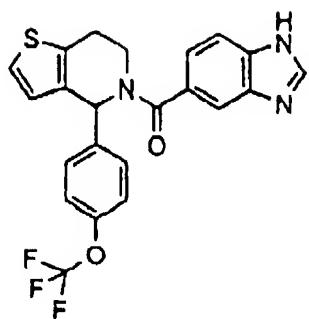
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-メトキシ桂皮酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中の1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

M S (エレクトロスプレー) : m/z ; 460(M+1)

H P L C (方法B) : R_t = 35.0min

例 3 6 :

(1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン、(化合物46)



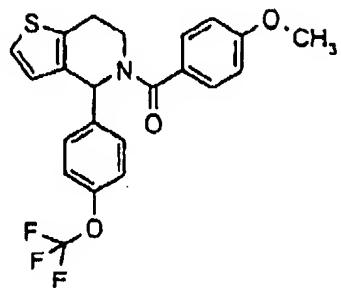
N,N -ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、 N,N -ジメチルホルムアミド中のベンズイミダゾール-5-カルボン酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の N -(3-ジメチルアミノプロピル)- N' -エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中の1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

M S (エレクトロスプレー) : m/z 444($\text{M}+1$)

H P L C (方法B) : $R_t = 23.1\text{min}$

例37

(4-メトキシフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン



4-メトキシ安息香酸(0.64g、4.2mmol)を N,N -ジメチルホルムアミド(25ml)に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.71g、5mmol)を添加し、続いて、 N -(3-ジメチルアミノプロピル)- N' -エチルカルボジイミド塩酸塩(0.96g、5mmol)を添加した。得られた混合物を室温で、30分間攪拌した。4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン(1.5gt、5mmol)を、続いて、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン(1.4ml、8.4mmol)を添加し、得られ

た混合物を室温で16時間攪拌した。水(10ml)を添加し、その混合物を、ジエチルエーテルで抽出した(3×20ml)。合わせた有機抽出物を、飽和塩化アンモニウム水(20ml)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上で、酢酸エチルとヘプタンとの混合液(1:2)で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分をプールし、真空下で濃縮した。残渣をメチルtert-ブチルエーテルとヘプタンとの混合物から結晶化し、2.13g(98%)の表題化合物を得た。

M. p. 68-70°C

C₂₂H₁₈F₃N₂O₃S, 0.25H₂Oの計算値：

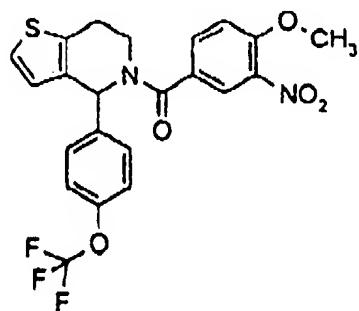
C, 60.34%; H, 4.26%; N, 3.20%. 実測値：

C, 60.35%; H, 4.38%; N, 3.07%;

C, 60.34%; H, 4.33%; N, 3.09%.

例38：

[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-(4-メトキシフェニル)-メタノン



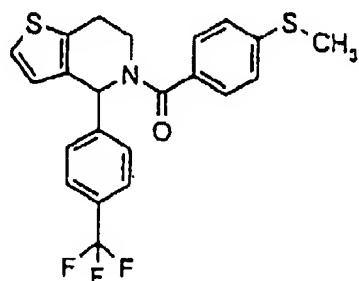
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ-[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M, 0.4ml, 0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-メトキシ-3-ニトロ安息香酸の溶液(0.375M, 0.4ml, 0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

MS(エレクトロスプレー) : m/e ; 479(M+1)

HPLC (方法B) : $R_t = 32.5\text{min}$

例 3.9：

[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-*c*]ピリジン-5-イル]-[4-メチルスルファニルフェニル]-メタノン



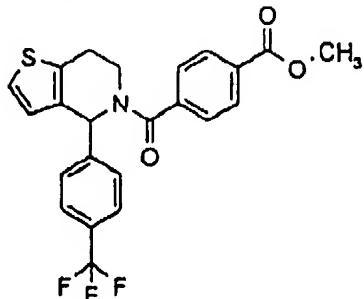
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-*c*]ピリジンの溶液(0.375M、0.4mL、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の4-メチルスルファニル安息香酸の溶液(0.375M、0.4mL、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3mL中の1.73g)の0.25mLを使用して、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

MS(エレクトロスプレー)m/z: 4 3 4 (M+1)

HPLC (方法B) : $R_t = 33.5\text{min}$

例 4 0 :

4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-カルボニル]安息香酸メチルエステル



N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-*c*]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-

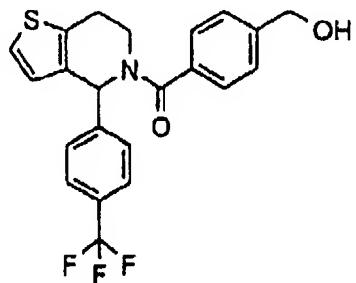
ジメチルホルムアミド中のモノメチルテレフタル酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、ジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

MS(エレクトロスプレー): m/z : 446(M+1)

HPLC(方法B): R_t = 31.9min

例41:

(4-ヒドロキシメチルフェニル)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チニノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン



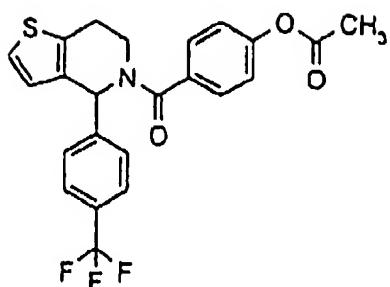
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-ヒドロキシメチル安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

MS(エレクトロスプレー): m/z : 418(M+1)

HPLC(方法B): R_t = 27.2min

例42

(4-アセトキシフェニル)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン



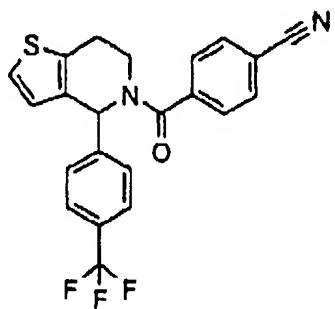
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-アセトキシ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

MS (エレクトロスプレー) : m/z : 446 (M+1)

HPLC (方法B) : R t = 30.7 min

例43

(4-シアノフェニル)[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン



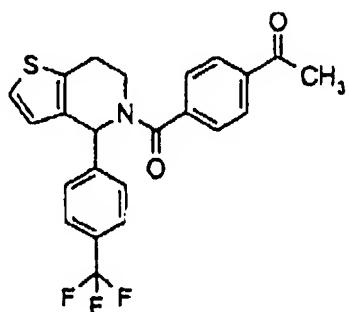
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-シアノ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

M S (エレクトロスプレー) : m/z : 413(M+1)

H P L C (方法B) : R_t = 30.6min

例44 :

1-{4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-カルボニル]フェニル}エタノン



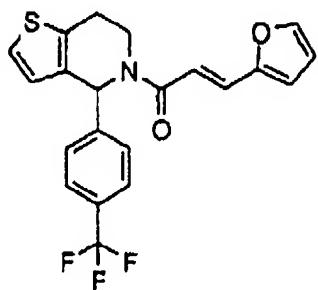
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-アセチル安息香酸溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

M S (エレクトロスプレー) : m/z : 430(M+1)

H P L C (方法B) : R_t = 30.5min

例45 :

3-フラン-2-イル-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン



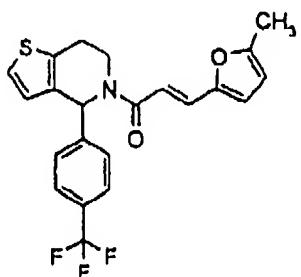
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフノレオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の3-(フラン-2-イル)アクリル酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

MS(エレクトロスプレー) : m/z : 404(M+1)

HPLC(方法B) : R_t = 32.2min

例46 :

3-(5-メチルフラン-2-イル)-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン



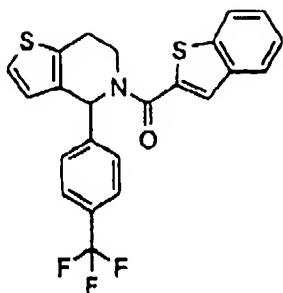
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶媒(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の3-(5-メチルフラン-2-イル)アクリル酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用して、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

MS(エレクトロスプレー) : m/z : 418(M+1)

HPLC(方法B) : R_t = 33.7min

例47 :

ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン



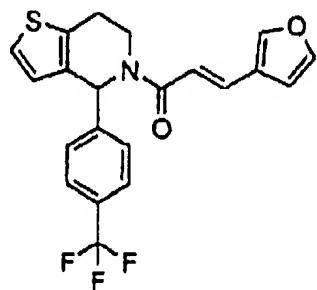
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チニノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中のベンゾ[b]チオフェン-2-イルカルボン酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

MS (エレクトロスプレー) : m/z : 444(M+1)

HPLC (方法B) : R_t = 35.1min

例48：

3-フラン-3-イル-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン



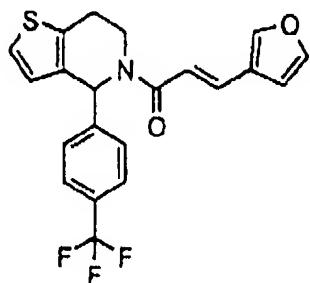
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の3-フラン-3-イルアクリル酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

MS(エレクトロスプレー) : m/z : 404(M+1)

HPLC(方法B) : R_t = 31.4min

例49 :

3-チオフェン-3-イル-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン



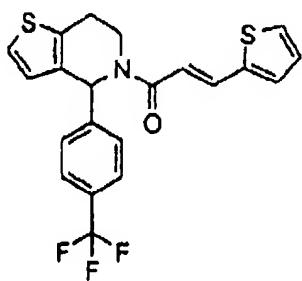
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の3-チオフェニル-3-イルアクリル酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩中の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

MS(エレクトロスプレー) : m/z : 420(M+1)

HPLC(方法B) : R_t = 32.8min

例50 :

3-チオフェン-2-イル-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チニノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン



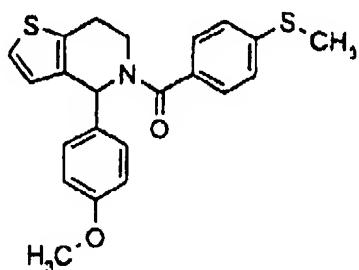
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の3-チオフェン-3-イルアクリル酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例2に記載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー) : m/z : 420(M+1)

HPLC(方法B) : R_t = 33.3min

例51 :

[4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-(4-メチルスルファニルフェニル)メタノン



N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-

-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-メチルスルファニル安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例2の記載と同様に表題化合物を得る。

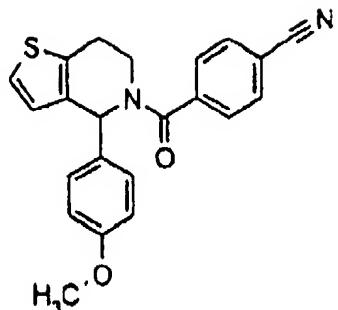
MS(エレクトロスプレー) : m/z : 396(M+1)

HPLC(方法B) : R_t = 29.5min

例52 :

4-[4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-

カルボニル]ベンゾニトリル



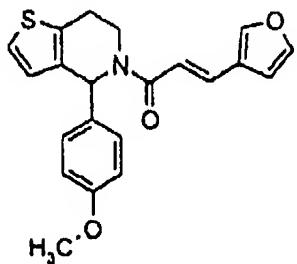
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の4-シアノ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-チルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3mlで1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー): m/z : 375(M+1)

HPLC(方法B) R_t = 26.2min

例53:

3-フラン-3-イル-1-[4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン



N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の3-(フラン-3-イル)アクリル酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、ジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミ

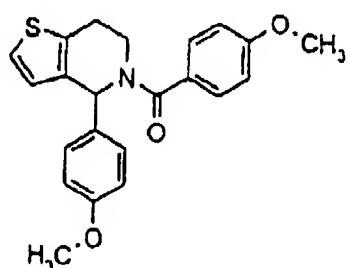
ド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー) : m/z : 366(M+1)

HPLC(方法B) : R_t = 26.9min

例54 :

(4-メトキシフェニル)-[4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン



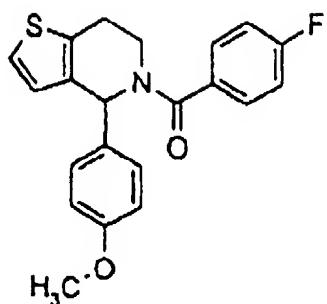
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-メトキシ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー) : m/z : 380(M+1)

HPLC(方法B) : R_t = 27.6min

例55 :

(4-フルオロフェニル)-[4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン



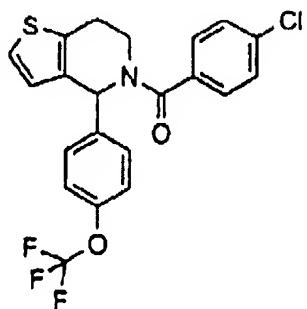
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-フルオロ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー): m/z : 368(M+1)

HPLC(方法B): R_t = 27.7min

例56:

(4-クロロフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン



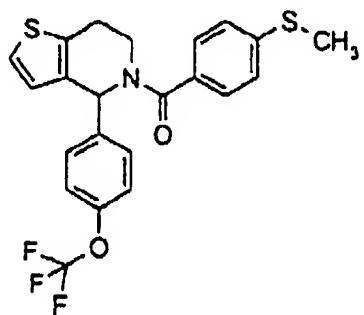
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-クロロ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)を使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

M S (エレクトロスプレー) : m/z : 438($M+1$)

H P L C (方法B) : $R_t = 32.8\text{min}$

例57 :

(4-メチルスルファニルフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン



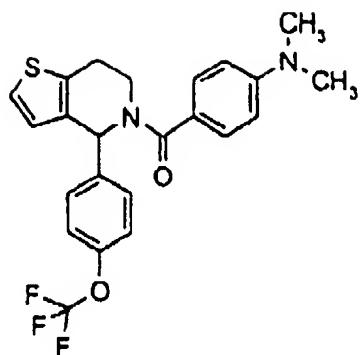
N,N -ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、 N,N -ジメチルホルムアミド中の4-メチルスルファニル安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)及びジクロロメタン中の N -(3-ジメチルアミノプロピル)- N' -エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

M S (エレクトロスプレー) : m/z : 450($M+1$)

H P L C (方法B) : $R_t = 32.6\text{min}$

例58 :

(4-ジメチルアミノフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン



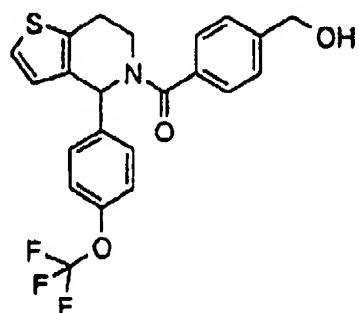
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-ジメチルアミノ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー) : m/z : 447(M+1)

HPLC(方法B) : R_t = 27.1min

例59：

(4-ヒドロキシメチルフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン



N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメタノンフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-ヒドロキシメチル安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカル

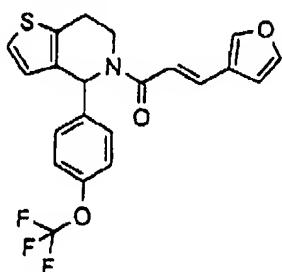
ボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー) : m/z : 434(M+1)

HPLC(方法B) : R_t = 26.6min

例60 :

3-フラン-3-イル-1-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン



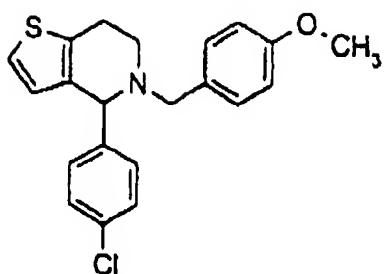
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の3-(3-フラン-3-イル)アクリル酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー) : m/z : 420(M+1)

HPLC(方法B) : R_t = 30.4min

例61 :

4-(4-クロロフェニル)-5-(4-メトキシベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン塩酸塩



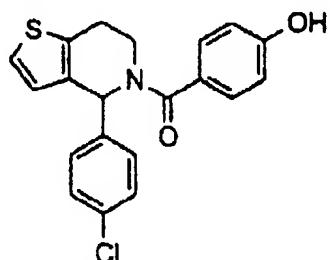
4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン(0.10g、0.38mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)に溶解し、トリエチルアミン(10μl、0.76mmol)及び4-メトキシベンジルクロリド(51μl、0.38mmol)を添加し、得られた混合物を1000rpmで3日間振盪した。水(2ml)を添加し、その混合物を酢酸エチルで抽出した(2×1ml)。合わせた有機抽出物を真空下で濃縮した。その残渣を、酢酸エチルとヘプタン(1:4)の混合物で溶出する薄層クロマトグラフィーにより分取することにより精製し、遊離塩基を得た。これをジエチルエーテルに溶解し、ジエチルエーテル中の1NのHClを滴下して添加し、完全に沈

澱させ、52mg(34%)の表題化合物を得た。

HPLC-MS: R_t = 9.57min, m/z=370(M+1)。

例62:

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-(4-ヒドロキシフェニル)メタノン



4-ヒドロキシ安息香酸(1.3g、9.6mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)中に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.3g、9.6mmol)を添加し、続いてN

-*(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.8g、9.6mmol)、4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン(2.0g、8mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.5ml、16mmol)を添加した。得られた混合物を室温で、16時間、攪拌した。水(200ml)を添加し、その混合物をジエチルニーテルで抽出した(3×100ml)。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水(150ml)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。その残渣をシリカゲル上で、酢酸エチルとヘプタン(1:1)との混合物により溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。その精製画分をプールし、真空下で濃縮して、3.14g(100%)の表題化合物を得た。*

M.p.202-207°C。

C₂₀H₁₆ClNO₂S の計算値：

C, 64.95%；H, 4.36%；N, 3.79%. 実測値：

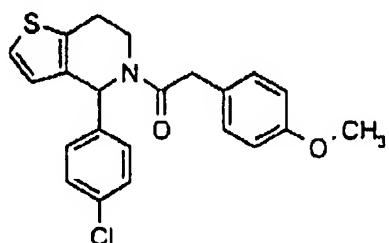
C, 64.54%；H, 4.74%；N, 4.29%；

C, 64.63%；H, 4.76%；N, 4.28%.

HPLC-MS : R_t = 14.18min. m/z : 370(M+1)

例63：

1-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-2-(4-メトキシフェニル)エタノン



N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-メトキシフェニル酢酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題

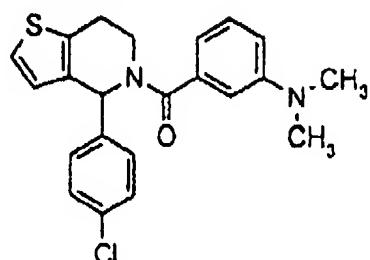
化合物を得た。

M S (エレクトロスプレー) : m/z : 398 ($M+1$)

H P L C (方法B) : $R_t = 32.2\text{min}$

例 6 4 :

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
(3-ジメチルアミノフェニル)メタノン



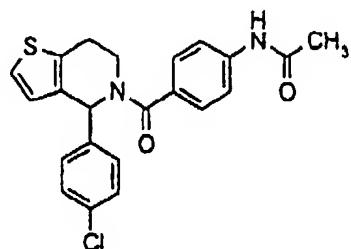
N,N -ジメチルホルムアミド中の4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、 N,N -ジメチルホルムアミド中の3-ジメチルアミノ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、15mmol)、及びジクロロメタン中の N -(3-ジメチルアミノプロピル)- N' -エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中の1.73g)の0.25ml使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

M S (エレクトロスプレー) : m/z : 397 ($M+1$)

H P L C (方法B) : $R_t = 25.9\text{min}$

例 6 5 :

N -{4-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-カルボニル]-フェニル}アセタミド



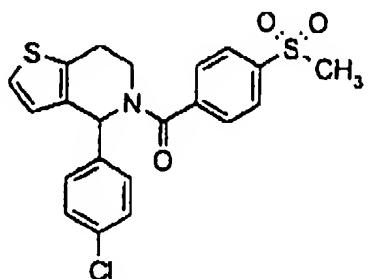
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-アセタミド安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー) : m/z 411(M+1)

HPLC(方法B) : $R_t = 27.2\text{min}$.

例66 :

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
(4-メタンスルホニルフェニル)メタノン



N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-

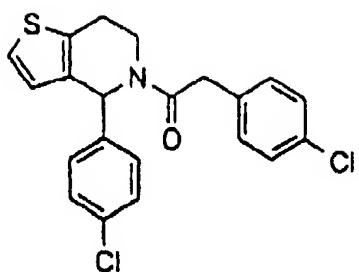
チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-メタンスルホニル安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー) : m/z 432(M+1)

HPLC(方法B) : $R_t = 28.1\text{min}$

例67 :

2-(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]エタノン



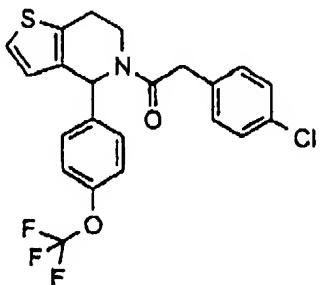
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-
チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルム
アミド中の4-クロロフェニル酢酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15ml)、及びジクロ
ロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の
懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化
合物を得る。

M S (エレクトロスプレー) : m/z : 402(M+1)

H P L C (方法B) : R_t = 34.5min

例68：

2-(4-メトキシフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テ
トラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-エタノン



N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7
-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-
ジメチルホルムアミド中の4-クロロフェニル酢酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mm
l)、及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボ
ジイミド塩酸塩中の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の

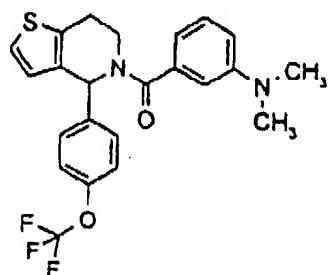
記載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー) : m/z : 448(M+1)

HPLC(方法B) : R_t = 32.9min

例69

(3-ジメチルアミノフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン



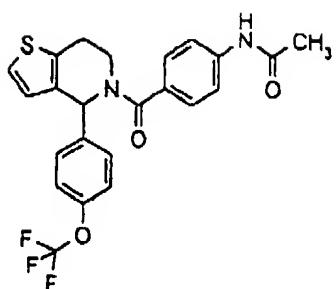
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4mL、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の3-ジメチルアミノ安息香酸の溶液(0.375M、0.4mL、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3mL中で1.73g)の0.25mLを使用し、例2の記載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー) : m/z : 447(M+1)

HPLC(方法B) : R_t = 27.2min

例70 :

N-[4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-カルボニル]-フェニル]-アセタミド



N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7

-

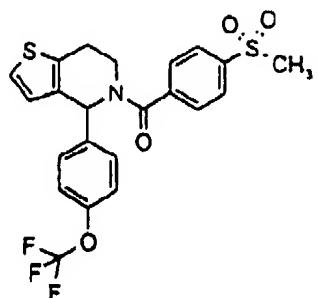
テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-アセタミド安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー): m/z : 461(M+1)

HPLC(方法B) : R_t=28.2min

例71

(4-メタンスルホニルフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン



N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-メタンスルホニル安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチ

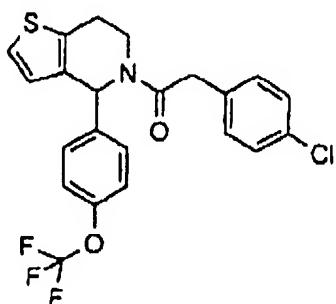
ルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中の1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー) : m/z : 482(M+1)

HPLC(方法B) : R_t = 29.1min

例72 :

2-(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-エタノン



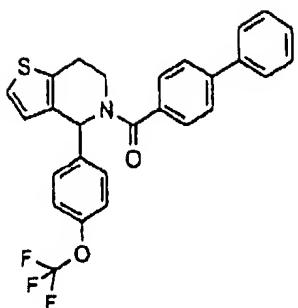
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-クロロフェニル酢酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー) : m/z : 452(M+1)

HPLC(方法B) : R_t = 34.9min

例73 :

ビフェニル-4-イル[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン



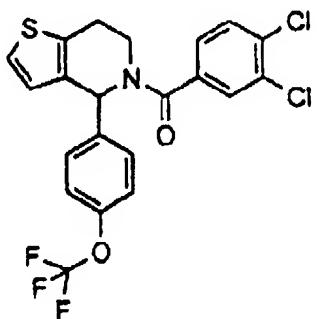
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-*c*]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の4-ビフェニルカルボン酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

M S (エレクトロスプレー) : m/z : 480(M+1)

H P L C (方法B) : R_t = 367min

例74 :

(3,4-ジクロロフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-*c*]ピリジン-5-イル]メタノン



N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-*c*]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の3,4-ジクロロ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記

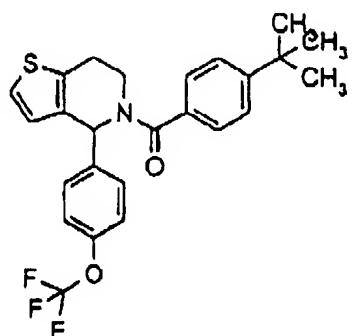
載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー) : m/z : 472(M+1)

HPLC(方法B) : R_t = 36.2min

例75 :

(4-tert-ブチルフェニル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン



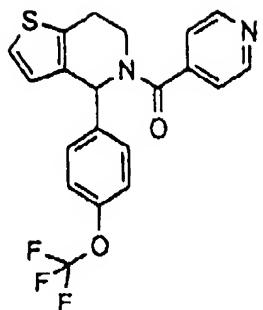
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4mL、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-tert-ブチル安息香酸の溶液(0.375M、0.4mL、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3mL中で1.73g)0.25mLを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー) : m/z : 460(M+1)

HPLC(方法B) : R_t = 37.0min

例76 :

ピリジン-4-イル-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン



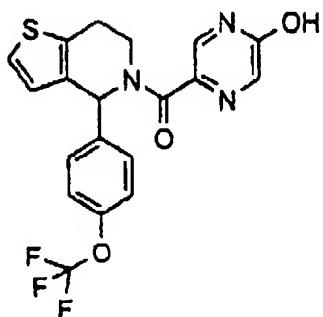
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中のピリジン-4-カルボン酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー): m/z : 400 (M+1)

HPLC(方法B): R_t = 23.9 min

例77:

(5-ヒドロキシビラジン-2-イル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン



N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の5-ヒドロキシビラジン-2-カルボン酸(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、ジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-ニチルカルボジイ

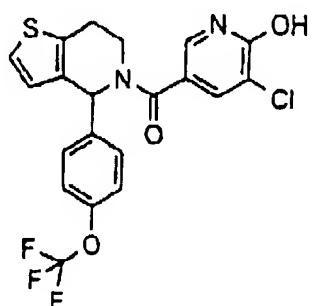
ミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー): m/z : 422(M+1)

HPLC(方法B): R_t = 26.0min

例78:

(5-クロロ-6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン



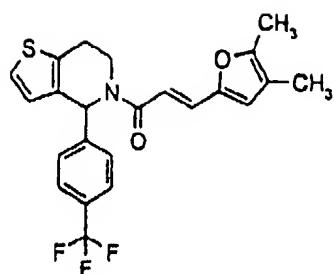
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の2-ヒドロキシ-3-クロロピリジン-5-カルボン酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジエチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー): m/z : 455(M+1)

HPLC(方法B): R_t = 26.8min

例79:

3-(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン



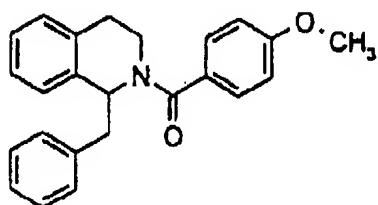
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の3-(4,5-ジメチルフラン-2-イル)アクリル酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に、表題化合物を得る。

MS(エレクトロスプレー): m/z : 432(M+1)

HPLC(方法B): R_t = 35.2min

例80:

(1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-(4-メトキシフェニル)メタノン

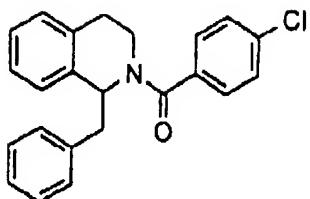


N,N-ジメチルホルムアミド中の1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の4-メトキシ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中の1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS: R_t = 15.0min, m/z: 358(M+1)

例81:

(1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1イソキノリン-2-イル)-(4-クロロフェニル)メタノン

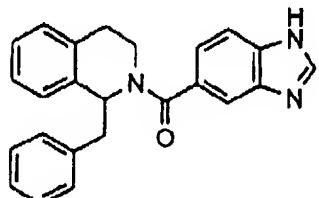


N,N-ジメチルホルムアミド中の1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の4-クロロ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 16.1min. m/z : 362(M + 1)

例82：

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1イソキノリン-2-イル)メタノン

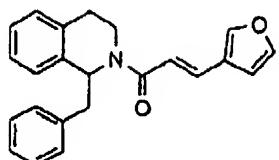


N,N-ジメチルホルムアミド中の1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1イソキノリンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中のベンズイミダゾール-5-カルボン酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の懸濁液の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 9.55min. m/z : 368(M + 1)

例83：

1-(1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-2-イル)-3-フラン-3-イソプロペノン

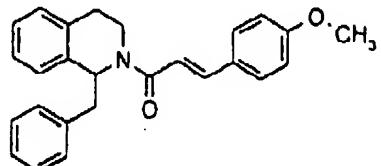


N,N -ジメチルホルムアミド中の1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、 N,N -ジメチルホルムアミド中の3-(3-フラン-3-イル)アクリル酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の N -(3-ジメチルアミノプロピル)- N' -チルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 14.7\text{min}$, $m/z: 344(M+1)$

例84：

1-(1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)プロペノン

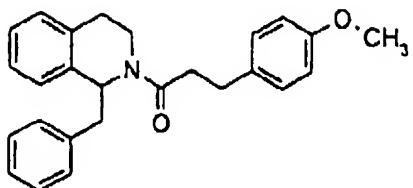


N,N -ジメチルホルムアミド中の1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、 N,N -ジメチルホルムアミド中の4-メトキシ桂皮酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の N -(3-ジメチルアミノプロピル)- N' -エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 15.7\text{min}$, $m/z : 384(M+1)$

例85：

1-(1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-オン

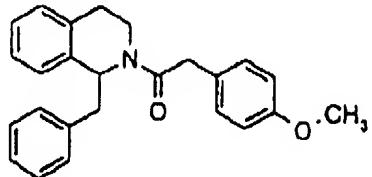


N,N-ジメチルホルムアミド中の1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-メトキシヒドロ桂皮酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 15.7 min. m/z : 386(M+1)

例86：

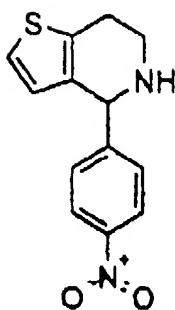
1-(1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-2-イル)-2-(4-メトキシフェニル)エタノン



N,N-ジメチルホルムアミド中の1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-メトキシフェニルアクリル酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 15.2 min. m/z : 372(M+1)

4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジントリフルオロアセテートの製造：



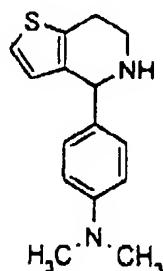
2-(2-チエニル)-エチルアミン(5g、39.4mmol)、4-ニトロベンズアルデヒド及びトリエチルアミン(10ml)を、エタノール(100ml)中に溶解した。その反応混合物を、室温で、48時間攪拌した。形成された固体を、濾過し、乾燥し、7.75g(76%)の(4-ニトロベンズイリデン)-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-アミンを得た。

M.p. : 83.9-84.4°C

上記(4-ニトロベンズイリデン)-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-アミン(1g、3.8mmol)に1度にトリフルオロ酢酸(100ml)を添加した(強い発熱反応)。その反応混合物を室温で72時間攪拌し、続いて、真空で蒸発した。ジエチルエーテルとジクロロメタンとの混合物から再結晶化し、1.2g(85%)の表題化合物を得た。

M.p. : 128-129.5°C。

ジメチル-[4-(4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-アミンの製造



2-(2-チエニル)-エチルアミン(5g、39.4mmol)、4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(5.9g、94mmol)、トリエチルアミン(6ml)及びエタノール(150ml)を室温で

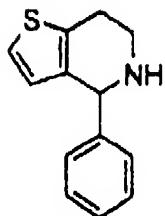
混合した。その反応混合物を室温で15時間攪拌した。その反応混合物を真空下で蒸発することにより75mlに濃縮し、形成した固体を濾過し、乾燥して、6.82g(67%)のジメチル-[4-[(2-チオフェン-2-イル-エチルイミノ)-メチル]-フェニル]-アミンを得た。

M.p.:76.8-77°C.

上記のジメチル-[4-[(2-チオフェン-2-イル-エチルイミノ)-メチル]-フェニル]-アミン(1g、3.9mmol)をTFA(20ml)に一度に添加した(強い発熱反応)。その反応混合物を室温で72時間攪拌し、次に、真空下で蒸発した。粗油状物質をジクロロメタン(75ml)に懸濁し、1Nの塩酸(50ml)で抽出した。その水相に2Nの水酸化ナトリウムを添加してpH=10にし、続いて、ジクロロメタンで抽出した(3×125ml)。その有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発して、0.96g(95%)の表題化合物を得た。

M.p.:95-98°C.

4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの製造：

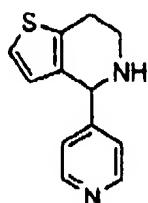


2-(2-チエニル)-エチルアミン(2g、15.7mmol)及びベンズアルデヒド(1.67g、157mmol)を、トルエン(50ml)中に溶解し、その反応混合物を還流下でトルエンが20mlになるまで加熱し、水をディーン・スターク・トラップ(Dean Stark trap)内で蒸発した。残った混合物を真空で蒸発し、粗イミン(3.44g)を得た。粗イミンに、トリフルオロ酢酸(50ml)を1度で添加した(強い発熱反応)。その反応混合物を室温で72時間攪拌し、それから真空で蒸発した。粗油状物質をジクロロメタン(50ml)に溶解し、2Nの水酸化ナトリウム(30ml)で洗浄した。その水相をジクロロメタンで抽出した(3×30ml)。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発した。その残渣を、ジクロロメタンとメタノール(19:1)の混

合物で溶出するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。これにより 0.823 g (24%) の表題化合物を得た。

M.p. : 79.8-80.7°C

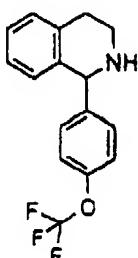
4-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン、NNC60-0372の製造



2-(2-チエニル)-エチルアミン(2g、15.7mmol)、4-ピリジルアルデヒド(1.68g、15.7mmol)、トリエチルアミン(1ml)及びエタノール(15ml)を混合し、その反応混合物を室温で15時間攪拌し、次に、真空下で蒸発した。粗油状物質にトリフルオロ酢酸(75ml)を1度に添加した(強い発熱反応)。その反応混合物を、室温で、0.5時間攪拌し、次に、真空下で蒸発した。その残渣をジクロロメタン(150ml)に溶解し、2Nの水酸化ナトリウム(100ml)で洗浄した。その水相をジクロロメタンで抽出した(3×50ml)。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発して油状物質(3.21g)を得た。これをジクロロメタンとヘキサンの混合物から結晶化して2.4g(71%)の表題化合物を得た。

M.p. : 81.8-83.8°C

1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの製造：



フェンエチルアミン(0.59g、4.9mmol)、4-トリフルオロメトキシ安息香酸(1.0g、4.9mmol)及びN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド、HCl

1 (1.39g、73mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(50ml)中で、室温で混合し、16時間、攪拌した。水(50ml)を添加し、その混合物を酢酸エチルで抽出した(2×50ml)。その合わせた有機相を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、真空下で蒸発して、1.5gの粗生成物を得た。これを、シリカゲル上でのジクロロメタンとメタノールとの混合物(9:1)で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。これ

により、0.67g(45%)のN-フェンエチル-4-トリフルオロメトキシベンズアミドを得た。

M.p.:143.2-143.9°C

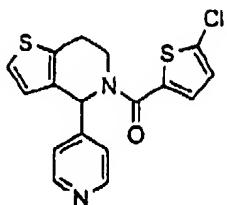
上記のN-フェンエチル-4-トリフルオロメトキシベンズアミド(0.67g、2.2mmol)をキシレン(50ml)中の五酸化リン(0.92g、6.5mmol)と五塩化リン(1.03g、6.7mmol)の混合物に添加した。その反応混合物を140°Cで、16時間、攪拌した。冷却後、水(50ml)を添加し、その混合物を1NのNaOHで塩基性化した。その水相をキジレンで抽出した(3×50ml)。合わせた有機相を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、真空下で蒸発し、0.96gの粗生成物を得た。これをシリカゲル上での、ジクロロメタンとメタノールとの混合物(9:1)で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。これより、0.40g(62%)の1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-1ソキノリンを油状物質として得た。

上記の1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-1ソキノリン(0.40g、1.4mmol)をメタノール(20ml)に溶解し、ホウ化水素ナトリウム(0.08g、2.1mmol)をゆっくりと添加した。その反応混合物を室温で、2.5時間攪拌した。その混合物を真空で蒸発し、1NのNaOH(20ml)に再溶解し、ジクロロメタン(50ml)で抽出した。その有機相を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、真空下で蒸発した。残った油状物質(0.35g)を、シリカゲル上の、ジクロロメタンとメタノールとの混合物(9:1)で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。これにより0.56g(56%)の表題化合物を得た。

M.p.:56.6-57.1°C

例87:

(5-クロロチオフェン-2-イル)-(4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)メタノン

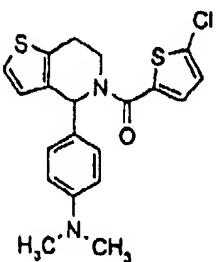


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の5-クロロチオフェン-2-カルボン酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

HPLC-MS : R_t = 9.27min. m/z 361(M+1)

例88：

(5-クロロチオフェン-2-イル)-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン



N,N-ジメチルホルムアミド中の4-ジメチルアミノフェニル)4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の5-クロロチオフェン-2-カルボン酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)

ムアミド中の5-クロロチオフェン-2-カルボン酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)

o1)、ジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 10.70\text{min}$, m/z : 403(M+1)

例89：

(5-クロロチオフェン-2-イル)-[4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン

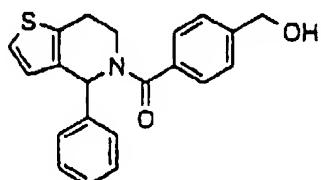


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M, 0.4mL, 0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中5-クロロチオフェン-2-カルボン酸の溶液(0.375M, 0.4mL, 0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 16.18\text{min}$, m/z: 405(M+1)

例90：

(4-ヒドロキシメチルフェニル)-(4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)メタノン

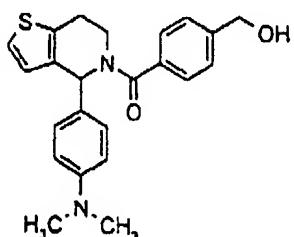


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の4-ヒドロキシメチル安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

HPLC-MS : R_t = 12.33min, m/z : 350(M+1)

例91：

[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-メタノン



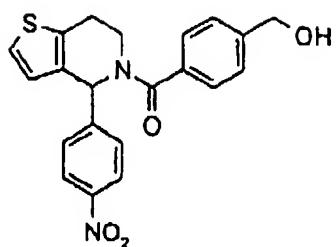
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の4-ヒドロキシメチル安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)

、及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中での1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 8.07min, m/z : 393(M+1)

例92：

[4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-メタノン

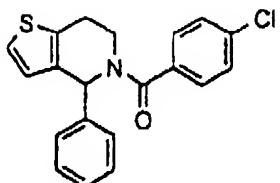


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-*c*]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の4-ヒドロキシメチル安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 12.44\text{min}$, $m/z : 395(M+1)$

例93 :

(4-クロロフェニル)-(4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-*c*]ピリジン-5-イル)メタノン

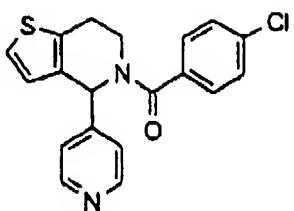


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-*c*]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の4-クロロ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 15.90\text{min}$, $m/z : 355(M+1)$

例94 :

(4-クロロフェニル)-(4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-*c*]ピリジン-5-イル)-メタノン

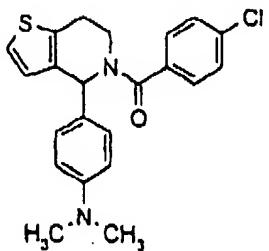


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドローチエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-クロロ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 9.18min, m/z: 355(M+1)

例95

(4-クロロフェニル)-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドローチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン

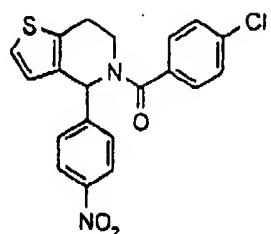


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドローチエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-クロロ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 10.43min, m/z: 397(M+1)

例96：

(4-クロロフェニル)-[4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン

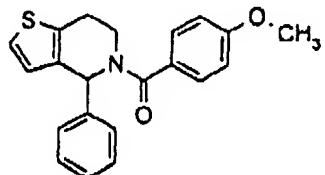


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-クロロ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 15.81min. m/z:399(M+1)

例97：

(4-メトキシフェニル)-[4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン



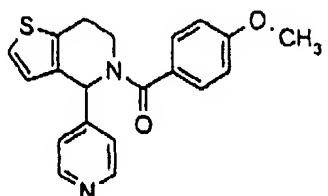
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-メトキシ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る

。

HPLC-MS : R_t = 14.83min, m/z: 350(M+1)

例98：

(4-メトキシフェニル)-(4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-メタノン

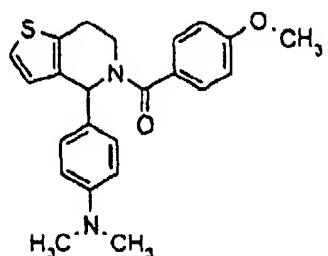


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-メトキシ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 8.50min, m/z: 351(M+1)

例99：

[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-(4-メトキシフェニル)-メタノン



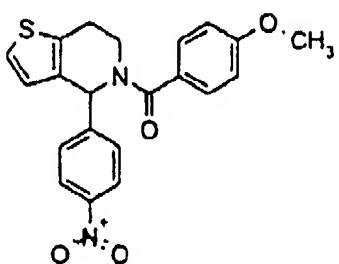
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-メトキシ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合

物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 9.55\text{min}$, m/z: 393(M+1)

例100 :

[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]- $(4-\text{メトキシフェニル})$ -メタノン



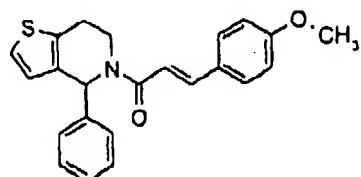
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムア

ミド中の4-メトキシ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中の1.73g)を0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 14.80\text{min}$, m/z: 395(M+1)

例101 :

3-(4-メトキシフェニル)-1-(4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-プロペノン



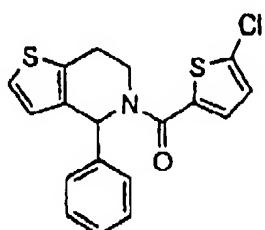
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-メトキシ桂皮酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN

-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml)中で173g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 15.45min, m/z : 376(M+1)

例102：

(5-クロロチオフェン-2-イル)-(4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-メタノン

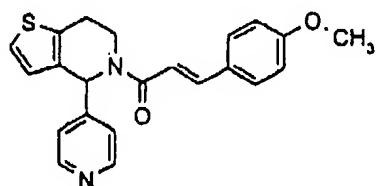


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M, 0.4ml, 0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の5-クロロチオフェン-2-カルボン酸の溶液(0.375M, 0.4ml, 0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 16.42min, m/z : 360(M+1)

例103：

3-(4-メトキシフェニル)-1-(4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-プロペノン



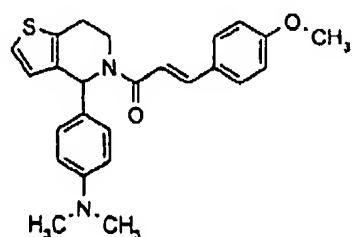
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M, 0.4ml, 0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-メトキシ桂皮酸の溶液(0.375M, 0.4ml, 0.15mmol)、及びジクロロメ

タン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中の1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る

HPLC-MS : $R_t = 9.42\text{min}$, m/z:377(M+1)

例104：

1-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-3-(4-メトキシフェニル)-プロペノン

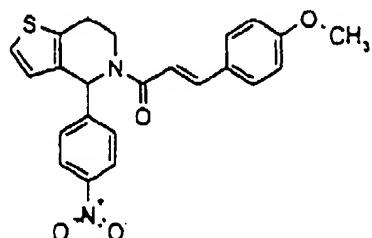


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M, 0.4ml, 0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-メトキシ桂皮酸の溶液(0.375M, 0.4ml, 0.15mmol)、及びジクロロメタンの中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 10.32\text{min}$, m/z:418(M+1)

例105：

3-(4-メトキシフェニル)-1-(4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-プロペノン

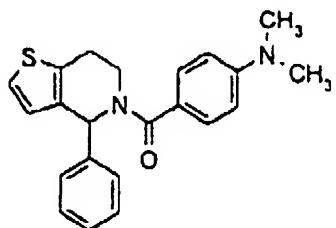


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-
チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルム
アミド中の4-メトキシ桂皮酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)及びジクロロメ
タン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁
液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物
を得る。

HPLC-MS : $R_t = 15.47\text{min}$, m/z: 421(M+1)

例106：

(4-ジメチルアミノフェニル)-(4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]
]ピリジン-5-イル)-メタノン



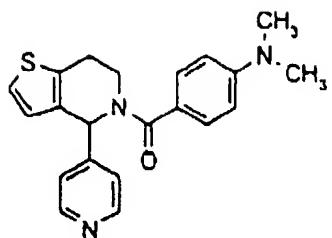
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の
4-ジメチルアミノ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメ
タン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁
液(8.

3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得
る。

HPLC-MS : $R_t = 11.83\text{min}$, m/z: 363(M+1)

例107：

(4-ジメチルアミノフェニル)-(4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエ
ノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-メタノン

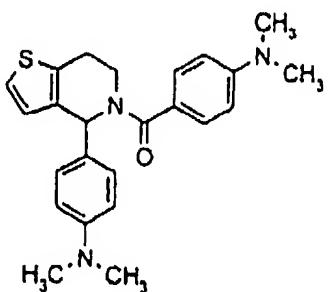


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-ジメチルアミノ安息香酸の溶液(0.375M、0.14ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 7.5min, m/z : 364(M+1)

例108：

(4-ジメチルアミノフェニル)-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン

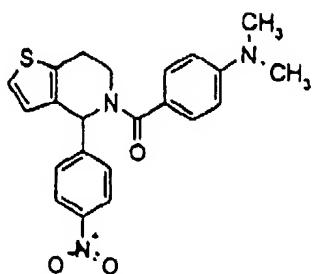


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-ジメチルアミノ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドの懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 8.15min, m/z:406(M+1)

例109：

(4-ジメチルアミノフェニル)-[4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チニノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン



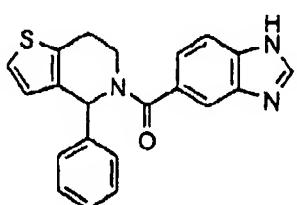
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-

チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-ジメチルアミノ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 12.68min. m/z:408(M+1)

例110：

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-メタノン



N,N-ジメチルホルムアミド中の4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-エノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中のベンゾイミダゾール-5-カルボン酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の

懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 9.27\text{min}$, m/z: 360(M+1)

例111：

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-(4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3

2-c]ピリジン-5-イル)-メタノン

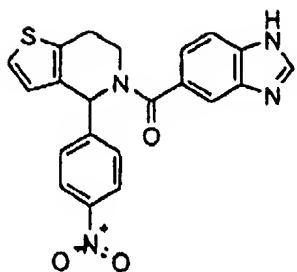


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M, 0.4ml, 0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中のベンゾイミダゾール-5-カルボン酸の溶液(0.375M, 0.4ml, 0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 7.17\text{min}$, m/z : 403(M+1)

例112：

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン

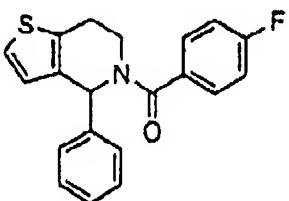


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中のベンズイミダゾール-5-カルボン酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 9.50\text{min}$, m/z: 405(M+1)

例113：

(4-フルオロフェニル)-(4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-メタノン



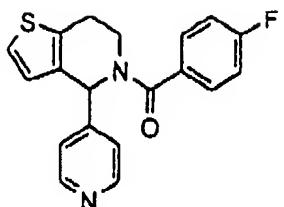
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の4-フルオロ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 15.07\text{min}$, m/z: 339(M+1)

例114：

(4-フルオロフェニル)-(4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]

]ピリジン-5-イル)-メタノン

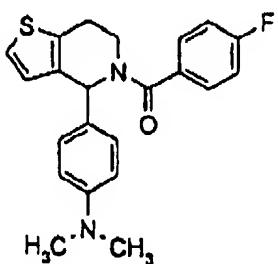


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の4-フルオロ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 8.62\text{min}$, m/z:339(M+1)

例115：

[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-{(4-フルオロフェニル)-メタノン



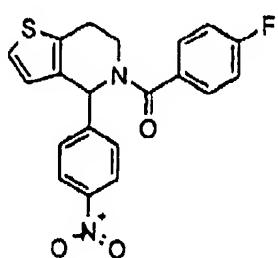
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチ

ルホルムアミド中の4-フルオロ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 9.68\text{min}$, m/z: 381(M+1)

例116：

(4-フルオロフェニル)-[4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン

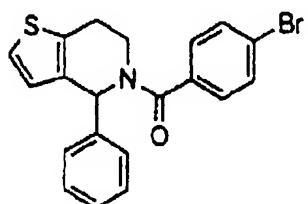


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-フルオロ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 14.95\text{min}$, m/z : 383(M+1)

例117：

(4-ブロモフェニル)-(4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-メタノン

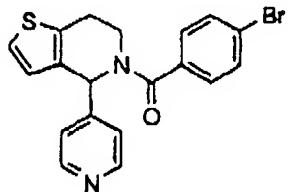


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-ブロモ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73mmol)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS: $R_t = 16.07\text{min}$, m/z: 398 + 400(M+1)

例118:

(4-ブロフェニル)-(4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)メタノン

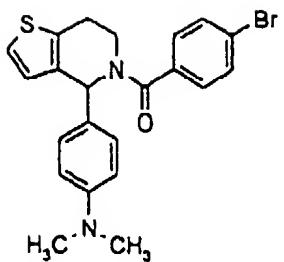


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-ブロモ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、ジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS: $R_t = 9.30\text{min}$, m/z: 399 + 401(M+1)

例119:

(4-ブロモフェニル)-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン

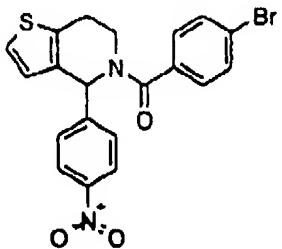


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の4-プロモ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 10.72\text{min}$, m/z: 441 + 443 ($M+1$)

例120 :

(4-プロモフェニル)-[4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-メタノン

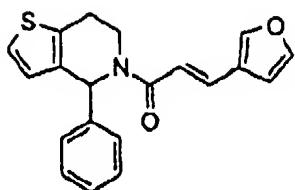


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の4-プロモ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 15.84\text{min}$, m/z: 442 + 444 ($M+1$)

例121 :

3-フラン-3-イル-1-(4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-プロペノン



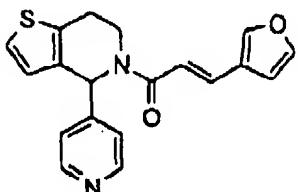
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の3-フラン-3-イルアクリル酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタ

ン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 14.77min, m/z : 336(M+1)

例122：

3-(3-フラン-3-イル)-1-(4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)-プロペノン

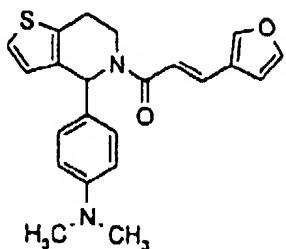


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-ピリジン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の3-フラン-3-イルアクリル酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、ジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 8.58min, m/z : 337(M+1)

例123：

1-[4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-3-(3-フラン-3-イル)-プロペノン

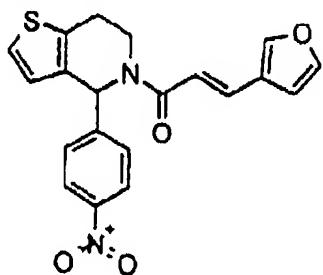


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-ジメチルアミノフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の3-フラン-3-イルアクリル酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中の*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-チルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 9.38min. m/z : 379(M+1)

例124：

3-(3-フラン-3-イル)-1-[4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-プロペノン



N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-ニトロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、*N,N*-ジメチルホルム

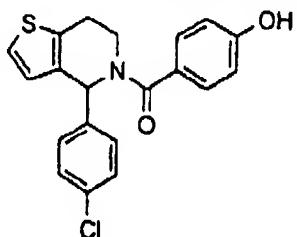
アミド中の3-フラン-3-イルアクリル酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及び

ジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 14.57min, m/z: 381(M+1)

例125：

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
-(4-ヒドロキシフェニル)-メタノン、低極性のエナンチオマー



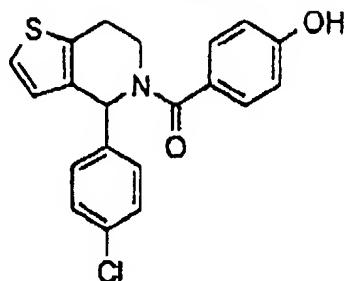
[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-
-(4-ヒドロキシフェニル)-メタノン(21mg)を、酢酸エチル、2-ブロパノール
及びn-ヘプタンの1:1:1の混合物3mlに溶解し、21.1×250mm(R,R)-Whelk-Oカラム(Regis)を使用したHPLCにより分画した。該カラムをn-ヘプタンと2-ブロパノール(1:1)の混合物で、流速1.0ml/minで、イソクライティックに溶出し、画分を、1ml/画分に相当するように回収した。溶出したエナンチオマーは、波長225nmでの吸収を測定することにより、分光器により測定した。2つの溶出ピーク、即ち、夫々、T_r 24-29minとT_r 42-50minに相当するピークを検出した。T_r 24-29minに相当する画分をプールし、蒸発し、8.8mgの表題化合物を得た。

100% ee(4.6×250mm(R,R)-Whelk-Oカラムを使用し、n-ヘプタン：2-ブロパノール(1:1)、流速1ml/minで溶出するHPLCにより測定した。溶出サンプルは225及び280nmで分光器によりモニターした、T_r 8.9min)。

例126：

[4-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]

-(4-ヒドロキシフェニル)-メタノン、高極性エナンチオマー

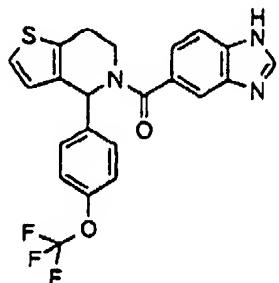


T_R 4.2 - 5.0 minに相当する例125からの画分をプールし、蒸発し、9.1 mgの表題化合物を得た。

99.4% ee(例125に記載の条件、 T_R 1.2.5 min)

例127：

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン、低極性エナンチオマー



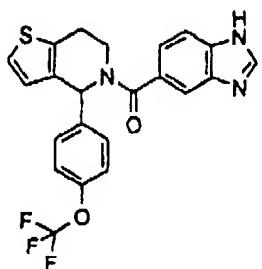
(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン(15mg)をn-ヘプタン：2-プロパノールの1:1の混合液(2ml)に溶解し、20×250mmキラルバックASカラム(Chiralpak AS column)を使用するHPLCにより分画した。該カラムをn-ヘプタン、エタノール及びジエチルアミン(70:30:0.1)の混合液で、流速6 ml/minでイソクラティカリーに溶出し、画分を1min/画分に相当するように回収した。溶出したエナンチオマーは、225 nmの波長での吸光度を測定することにより分光器により検出した。2つの溶出ピーク、即ち、夫々、T

t_{R} 1.6 - 1.9 min 及び t_{R} 2.7 - 3.5 min に相当するピークを検出した。TR 1.6 - 1.9 min に相当する画分をプールし、蒸発して 7.2 mg の表題化合物を得た。

100% ee(4.6 × 250 mm Chiralpak AS columnを使用し、n-ヘプタン、エタノール及びジエチルアミンの混合物(70:30:0.07)により、流速0.6 ml/minで溶出するHPLCにより測定した。溶出サンプルは、2.25及び2.45 nmで分光器によりモニターした、 t_{R} 8.4 min)。

例128：

(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリシン-5-イル]メタノン、高極性エナンチオマー、

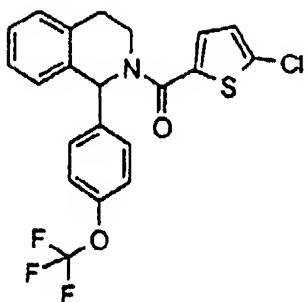


t_{R} 2.7 - 3.5 min に相当する例127からの画分をプールし、蒸発し、8.0 mg の表題化合物を得た。

>99% ee(例127に記載の通りの条件、 t_{R} 14.7 min)。

例129：

(5-クロロチオフェン-2-イル)-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロインソキノリン-2-イル]-メタノン



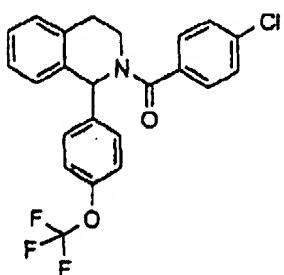
N,N-ジメチルホルムアミド中の1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の5-クロロチオフェン-2-カルボン酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載

と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 17.75min, m/z:438(M+1)

例130：

(4-クロロフェニル)-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドコインキノリン-2-イル]-メタノン



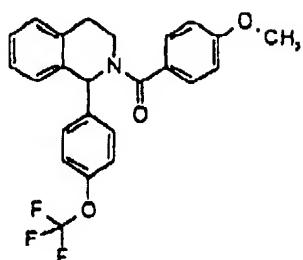
N,N-ジメチルホルムアミド中の1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-クロロ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、ジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

得る。

HPLC-MS : R_t = 17.42min, m/z: 432(M+1)

例131：

(4-メトキシフェニル)-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル]-メタノン

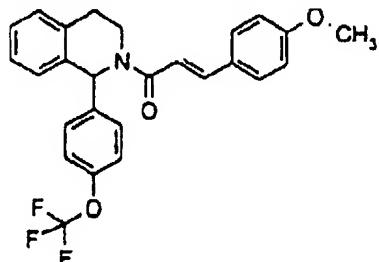


N,N-ジメチルホルムアミド中の1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-メトキシ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 16.42min, m/z: 428(M+1)

例132：

3-(4-メトキシフェニル)-1-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル]プロペノン



N,N-ジメチルホルムアミド中の1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,4-

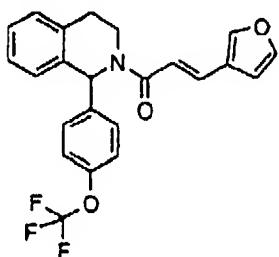
-テトラヒドロイソキノリンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホル

ムアミド中の4-メトキシ桂皮酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 17.02\text{min}$, m/z: 454(M+1)

例133：

3-フラン-3-イル-1-[1-(4-トリフロロメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル]プロペノン



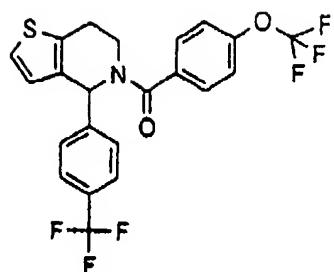
N,N-ジメチルホルムアミド中の1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の3-フラン-3-イルアクリル酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 16.12\text{min}$, m/z : 414(M+1)

例134：

(4-トリフルオロメトキシフェニル)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,

7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン

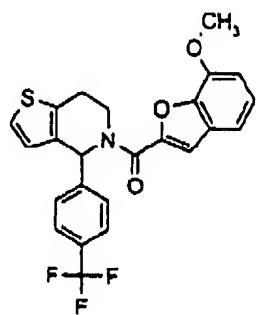


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-トリフロロメトキシ安息香酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得た。

HPLC-MS : R_t = 17.01min, m/z : 472(M+1)

例135：

(7-メトキシベンゾフラン-2-イル)-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン

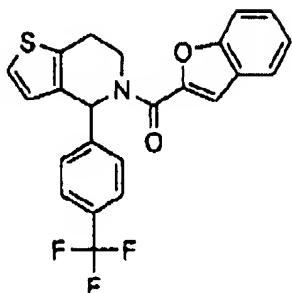


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノピロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS - R_t = 16.98min, m/z : 458(M+1)

例 1 3 6 :

ベンゾフラン-2-イル-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]メタノン

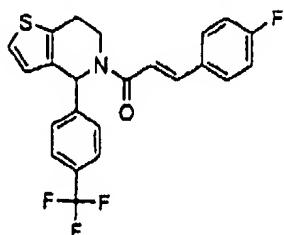


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中のベンゾフラン-2-カルボン酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 17.01\text{ min}$, m/z : 428(M+1)

例 137：

3-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]-プロペノン



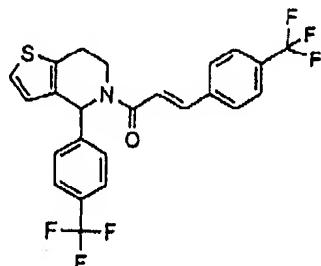
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-フルオロ桂皮酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイ

ミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 16.58 min. m/z : 432(M+1)

例 1 3 8 :

3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン

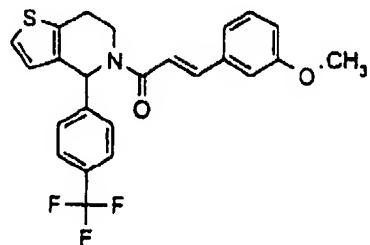


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-トリフルオロメチル桂皮酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 17.38 min. m/z : 482(M+1)

例 139：

3-(3-メトキシフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-エノ[3,2-*c*]ピリジン-5-イル]プロペノン



N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-

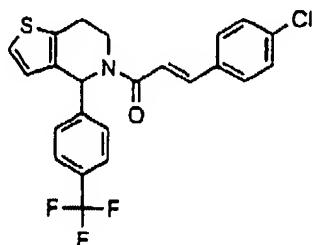
テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメ

チルホルムアミド中の3-メトキシ桂皮酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 16.54min, m/z : 444(M+1)

例140 :

3-(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロペノン



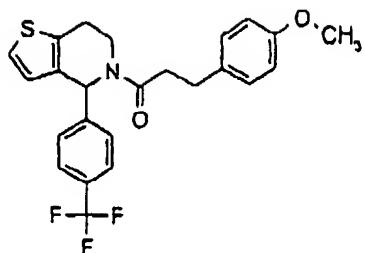
N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-クロロ桂皮酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 17.41min, m/z : 448(M+1)

例141 :

3-(4-メトキシフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラ

ヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロパン-1-オン

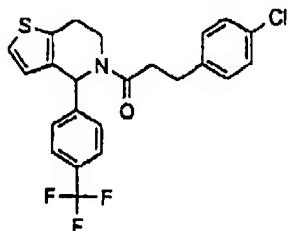


N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-メトキシヒドロ桂皮酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.5mol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : R_t = 16.41min, m/z : 446(M + 1)

例 1 4 2 :

3-(4-クロロフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル]プロパン-1-オン



N,N-ジメチルホルムアミド中の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テ

トライドロ-チエノ[3,2-c]ピリジンの溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド中の4-クロロヒドロ桂皮酸の溶液(0.375M、0.4ml、0.15mmol)、及びジクロロメタン中のN-(3-ジメチルアミノプロピル-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩の懸濁液(8.3ml中で1.73g)の0.25mlを使用し、例22の記載と同様に表題化合物を得る。

HPLC-MS : $R_t = 17.38\text{min}$, m/z : 450(M+1)

一般的条件：

HPLC-MS分析は、PE Sciex API 100LC/MSシステムで、Waters TM 3mm×150mm 3.5 μ C-18シンメトリーカラム及び陽イオンスプレーを使用し、流速2.0 μ L/minで行なった。このカラムを、流速1ml/minで15分間に、5-90%のA、85-0%のBおよび10%のCの一次勾配で溶出した(溶媒A=アセトニトリル、溶媒B=水、及び溶媒C=0.1%の水中のトリフルオロ酢酸)。

本HPLC(方法B)は以下のシステムを言う：

使用されたHPLC-システムは、メルク・ヒタチL-4000UV検出器(254nmで検出)、メルク・ヒタチL-6200Aインテリジェントポンプ、メルク・ヒタチAS-2000Aオートサンプラー、及び4mm*250mm 5 μ Licrosorp RP-18カラムを具備した。該化合物は、1ml/minで30分間に20%から80%のアセトニトリル/0.1%のトリフルオロ酢酸/水のグラジエントで、統いて、1ml/minで5分間、80%から100%のアセトニトリル/0.1%のトリフルオロ酢酸/水のグラジエントにより、次に、1ml/minで1分間、及び2ml/minで4分間、100%のアセトニトリル/0.1%のトリフルオロ酢酸のグラジエントを使用して溶出した。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK 98/00083

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC6: C07D 495/04, C07D 217/06, A61K 31/435, A61K 31/47 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC6: C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CA, WPI		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9634870 A1 (SYNTHELABO), 7 November 1996 (07.11.96) --	1-46,50-51
X	WO 8705295 A1 (UNIVERSITE LOUIS PASTEUR), 11 Sept 1987 (11.09.87) --	1-46,50-51
X	EP 0088250 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM KG), 14 Sept 1983 (14.09.83), see claims 1, 2 --	1-3,6-8,13, 14-15,51
X	US 4681888 A (ANDRE ESANU), 21 July 1987 (21.07.87), see claim 1 --	1-3,5-7,13, 14-15,51
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report 26-06-1998	
12 June 1998		
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer Eva Johansson Telephone No. +46 8 782 25 00	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/DK 98/00083
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0157324 A2 (BAYER AG), 9 October 1985 (09.10.85) -----	35-46,50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DK 98/00083

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1-15, 51 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 1-15 and 51 are too broadly formulated and do not comply with Art. 6. PCT prescribing that claims shall be clear and concise.
For this reason the search has been limited to claims 16-32 and 44.
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International application No.
 PCT/DK 98/00083

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9634870 A1	07/11/96	AU 5652096 A EP 0823912 A FR 2733750 A,B IL 118119 D NO 975020 A	21/11/96 18/02/98 08/11/96 00/00/00 05/01/98
WO 8705295 A1	11/09/87	EP 0236251 A FR 2595356 A,B JP 63502750 T US 4925943 A	09/09/87 11/09/87 13/10/88 15/05/90
EP 0088250 A2	14/09/83	SE 0088250 T3 AU 554783 B CA 1197506 A CS 237337 B CS 237341 B CS 237342 B CS 830137D A CS 8305720 A CS 8305721 A DE 3207939 A DK 87383 A FI 74282 B,C FI 830661 A GB 2117762 A,B JP 58162591 A PT 76335 B SU 1187723 A US 4482559 A US 4550106 A	04/09/86 03/12/85 16/07/85 16/07/85 16/07/85 14/12/84 14/12/84 14/12/84 15/09/83 06/09/83 30/09/87 06/09/83 19/10/83 27/09/83 03/02/86 23/10/85 13/11/84 29/10/85
US 4681888 A	21/07/87	AR 241021 A AT 394559 B BE 903499 A CA 1292233 A CH 665211 A,B DE 3540529 A,C DK 158738 B,C DK 527685 A FI 81352 B FI 854298 A FR 2573309 A,B FR 2573429 A,B GB 2167065 A,B HK 10389 A IE 58591 B JP 1878126 C JP 61122288 A LU 86137 A NL 8502946 A OA 8172 A PT 81487 B SE 459505 B,C SE 8505369 A	30/04/91 11/05/92 22/04/86 19/11/91 29/04/88 22/05/86 09/07/90 17/05/86 29/06/90 17/05/86 23/05/86 23/05/86 21/05/86 10/02/89 20/10/93 07/10/94 10/06/86 24/03/86 16/06/86 31/03/87 30/12/87 08/02/88 17/05/86

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/DK 98/00083

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0157324 A2	09/10/85	SE 0157324 T3	
		AU 569787 B	18/02/88
		AU 4083485 A	10/10/85
		CA 1255660 A	13/06/89
		DE 3412947 A	17/10/85
		DE 3564684 A	06/10/88
		DK 154385 A	07/10/85
		DK 163831 B	06/04/92
		JP 1908465 C	24/02/95
		JP 6033276 B	02/05/94
		JP 60228485 A	13/11/85
		US 4642310 A	10/02/87

フロントページの続き

(51)Int.Cl.*	識別記号	F I	マーク(参考)
A 61 K 31/5377		A 61 K 31/5377	
A 61 P 3/08		A 61 P 3/08	
3/10		3/10	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 07 D 401/06		C 07 D 401/06	
405/04		405/04	
405/06		405/06	
409/06		409/06	
495/04	1 0 5	495/04	1 0 5 A
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF , CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, M W, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY , KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM , AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, E S, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID , IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, M G, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT , RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL , TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, V N, YU, ZW		
(72)発明者	ベスター・ガード、ニールス デンマーク国、デーコーー3500 バエルロ ーズ、ティバールップ・アレ 36エー		
(72)発明者	ナエルム、ラース デンマーク国、デーコーー2900 ヘレルッ ブ、アルルネベイ 14		
(72)発明者	バーミング、アンネマリー・ラインハルト デンマーク国、デーコーー2920 シャルロ ッテンルント、フレデンス・プラドス 1		
(72)発明者	デムス、ヘレ デンマーク国、デーコーー2970 ホルスホ ルム、フグルモセベイ 5		
(72)発明者	ハイデ、モーテン デンマーク国、デーコーー2840 ホルテ、 ソレロード・パーク 12-22		